

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

711

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Paul Fernand Van QUAETHEN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 30 Juillet 1909, à Roulers (Belgique)

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE
PAR LA CULTURE DES TISSUS
ET L'INTRADERMO-RÉACTION

(Travail du Centre de Dermato-vénéréologie de la 6^e Région)
Hôpital Militaire Legouest à Metz

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Paul Fernand Van QUAETHEM

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 30 Juillet 1909, à Roulers (Belgique)

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE
PAR LA CULTURE DES TISSUS
ET L'INTRADERMO-RÉACTION

(Travail du Centre de Dermato-vénéréologie de la 6^e Région)
Hôpital Militaire Legouest à Metz

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) ..	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.

MM.	
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) ..	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
SÈNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

— AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUËNJOT.....	Obstétrique.
LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LEROUX.....	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....		VELTER	
SEZARY			
MM,			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

LE DOCTEUR H. VAN QUAETHEN

*Qui m'a toujours
donné l'exemple de la
probité médicale.*

A MON FRÈRE

A TOUS MES VRAIS AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique des maladies Cutanées
et Syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a fait le
grand honneur d'accep-
ter la présidence de cette
thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Que je ne saurais trop
remercier de son pré-
cieux enseignement si
précis.*

*Il a eu la bonté d'ap-
prouver ce sujet de thèse
et de m'y encourager.
En témoignage de ma
plus affectueuse gra-
titude et de mon profond
respect.*

A M. LE DOCTEUR E. VILLEQUEZ

Médecin Capitaine

Médecin-Chef du Centre de Dermato-Vénéréologie de la 6^e Région

*Qui m'a suggéré ce
sujet de thèse et que je
ne saurais trop remer-
cier des conseils et du
concours efficace qu'il
m'a prodigués.*

*En témoignage de ma
plus grande reconnais-
sance.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR CHIFOLIAU

Chirurgien honoraire de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui m'a fait com-
prendre la grandeur de
l'acte médical au début
de ma carrière d'Ex-
terne. Témoinage de
ma plus respectueuse
et sincère affection.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR ETIENNE MAY

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui m'a toujours ma-
nifesté la plus grande
bienveillance et réservé
le meilleur accueil dans
son service.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE

Accoucheur des Hôpitaux
Chef de Service de la Maternité de l'Hôpital Lariboisière

*Qui m'a prodigué
l'accueil le plus cor-
dial et le plus bien-
veillant dans son ser-
vice.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR RAVINA

Accoucheur des Hôpitaux

*En reconnaissance pour
l'intérêt et la sympathie
qu'il m'a toujours por-
tés.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR MAURICE LALLEMANT

Oto-rhino-laryngologiste de l'hôpital Bretonneau

*Témoignage de ma
respectueuse affection.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR P. SOULIÉ

Médecin des Hôpitaux

*Que je ne saurais trop
remercier des précieux
enseignements et des con-
seils qu'il m'a prodi-
gués au cours de mes
études médicales.*

A M. LE DOCTEUR JEAN OLLIVIER

Assistant des Hôpitaux

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT

M. LE DOCTEUR P. PLESSIER

Chirurgien à Ismaïlia

(Compagnie du Canal de Suez

M. LE DOCTEUR G. POUMEAU-DELILLE

Ancien Chef de Clinique

Assistant de l'Hôpital Saint-Louis

*En remerciement de leur
précieux enseignement.*

A MES MAÎTRES DES HOPITAUX DE PARIS

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL SAINTON.

MONSIEUR LE DOCTEUR BRÉCHOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LAUBRY

MONSIEUR LE DOCTEUR J. HALLÉ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVAUT (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉVY-SOLAL.

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR CHIFOLIAU

MONSIEUR LE DOCTEUR ET. MAY.

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY.

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE LALLEMANT

INTRODUCTION

Depuis son apparition, relativement récente, dans le cadre des affections médicales connues, la maladie de Nicolas-Favre a été, d'années en années, mieux individualisée.

Son domaine s'est étendu, grâce aux précisions diagnostiques acquises, à des syndrômes très différents de l'affection adénogène initialement décrite.

C'est elle que, pour la première fois, NICOLAS et FAVRE avec DURAND présentèrent en 1913, dans un mémoire à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, comme une entité morbide, bien caractérisée, dont l'origine vénérienne se précisa par la suite.

L'intradermo-réaction de FREI réalisa un remarquable apport expérimental, étayant le diagnostic de la forme classique de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë, et permettant celui des formes, apparemment, extrêmement différentes, telles que : les lésions prolifératives, ulcéreuses suppurées (PAUTRIER et GOUGEROT) éléphantiasiques, sténosantes de la région pelvi-génitale, groupées sous le nom générique de syndrome de Jersild ; les rétrécissements inflammatoires du rectum étant leur aboutissant le plus typique.

De multiples acquisitions cliniques dont MM. les ^{Prs} RAVAUT, BENSAUDE, SÉZARY furent les auteurs, firent de cette maladie un chapitre médical actuellement riche et bien défini.

Récemment encore, M. SÉZARY, notre maître, avec ses élèves précisait les aspects de l'ulcération chancriforme initiale (Thèse VANNIER, 1933) et rapportait des exemples d'association avec d'autres atteintes vénériennes. Il compléta ainsi le chapitre clinique des manifestations de cette affection dans la zone génitale, et établit les premières données d'une thérapeutique efficace par les sels d'antimoine, en particulier.

Il se pose toujours la question de l'origine de cette maladie qui est, pense-t-on, en voie d'extension. C'est ce qui nous a amenés à rechercher, grâce aux possibilités qui nous étaient offertes, la fréquence de la réaction de Frei chez des indigènes de l'Afrique du Nord.

L'expérimentation a aussi trouvé, en particulier, avec l'inoculation à l'animal, dont les beaux travaux de M. LEVADITI marquent les étapes, la possibilité de préciser l'étiologie et la pathogénie de cette affection.

C'est maintenant dans ce sens, croyons-nous, que des recherches peuvent toujours s'exercer.

Ici nous abordons le passionnant domaine des affections à ultra-virus.

L'étiologie de la maladie de Nicolas-Favre est rapportée à l'infection par un virus filtrant trans-

missible, le plus souvent, par les rapports sexuels.

L'étude de ce virus permettra, non seulement, d'augmenter nos connaissances sur l'affection en cause, mais aussi d'enrichir nos acquisitions sur la nature, la vie, la multiplication des ultra-virus.

Leur étude du point de vue bactériologique passe pour difficile, car ils exigent la présence de la cellule vivante pour subsister et se multiplier *in vitro*.

En effet, la culture des tissus, en principe inséparable de ces recherches, est considérée comme nécessitant une technique spéciale, servie par une rigoureuse discipline de travail, difficilement applicable dans la plupart des laboratoires.

M. VILLEQUEZ, dans le service duquel nous nous sommes trouvé comme assistant, pensa utiliser une technique originale de culture des tissus à la possibilité de culture du virus de la maladie de Nicolas-Favre.

Il nous a convaincu de l'intérêt des données théoriques que nous avons précédemment exposées et de son application, en particulier, à la production d'un antigène en culture des tissus.

La possibilité de conserver, par la même technique, des souches virulentes aiderait utilement l'expérimentation : enrichissement des cultures d'abord, inoculation à l'animal et applications médicales pratiques par la production d'un antigène extrait des cultures; la valeur antigénique du produit obtenu de cette façon pouvant aussi servir de test de la multiplication du virus.

Nous avons, simplement, voulu contribuer à attirer l'attention sur la richesse du terrain à exploiter et apporter quelques résultats tirés de l'essai de cette méthode sur l'animal et sur l'homme.

La maladie de Nicolas-Favre, dans sa forme inguinale seulement, nous offre un matériel virulent, pur de toute contamination extérieure, facile à prélever et à mettre en culture pour l'étude biologique de l'agent pathogène : Ultra-virus.

D'une façon générale, le problème est si riche d'idées théoriques et de conséquences pratiques que les efforts s'orienteront, sûrement, dans ce sens par la suite.

Les espoirs sont grands et conduiront, peut-être, jusqu'à la connaissance des limites mêmes du caractère de la vie attachée à l'infime particule animée.

En réalité, si l'habitude de la manipulation bactériologique semble permettre la réalisation de la culture de certains virus avec une méthode pratique de culture de tissus (celle qui est indiquée au cours de ce travail répond suffisamment à cette condition, comme nous avons pu le constater), toutefois, son application à la culture des différents ultra-virus demande-t-elle plus qu'un apprentissage de la manipulation aseptique, mais aussi des modalités diverses qui constituent l'art de la recherche. Nous dirons seulement, qu'un outil de travail très accessible est à la disposition des chercheurs.

On s'est efforcé dans cet exposé, malgré la part accordée à l'expérimentation de laboratoire, d'inter-

préter les faits suivant une confrontation avec l'observation clinique courante.

Notre essai a été faible et notre expérimentation limitée par le matériel virulent disponible.

Nous espérons que le travail des chercheurs confirmera de grands espoirs naissants, grâce à l'étude expérimentale, dans le vaste domaine de la pathologie générale infectieuse.

DIVISION DU SUJET

Nous commençons ce travail, en cherchant d'abord avec les données des auteurs, à suivre la marche de la maladie de Nicolas-Favre, nouvelle venue dans notre vieille Europe, et nous apportons une vue, sur le risque le plus proche, celui qui pourrait venir de l'Afrique du Nord.

L'intradermo-réaction de FREI était, pour cette recherche, un moyen valable dont la précision et la spécificité a été rappelé.

Quelle que soit sa voie d'invasion dans notre pays, la maladie est là, cachée sous des aspects divers, mais accessibles au diagnostic.

Il reste à scruter plus avant la nature et la vie de l'agent étiologique.

La possibilité de soumettre cet agent à une dépendance expérimentale, de plus en plus étroite, est tentante.

Nous avons voulu montrer que sa culture, *in vitro*, le permettra, en y ajoutant l'inoculation à l'animal si instructive, comme toujours.

CHAPITRE I

VALEUR DE LA RÉACTION DE FREI. SA RÉPONSE CHEZ L'INDIGÈNE DE L'AFRIQUE DU NORD

Etant donné les idées actuelles sur les origines probables de la maladie de Nicolas-Favre, son endémicité dans certains pays, et surtout son accroissement et son mode d'extension, il nous a paru intéressant de pratiquer des réactions de Frei sur les troupes indigènes venant de l'Afrique du Nord (département d'Alger et Maroc) se trouvant dans la 6^e Région.

Cette réaction antigénique annoncée par FREI, à partir de 1925, permit de nombreux essais pour éprouver, sa valeur diagnostique avant tout, et aussi pour se livrer à des investigations sur différents groupes de sujets.

On peut, actuellement, reconnaître le caractère hautement spécifique de cette réaction, que RAVAUT a considéré comme « l'une des plus belles, par sa pureté, sa spécificité et sa signification ». C'est elle, qui rend possible le diagnostic de la lymphogranu-

lomatose subaiguë, non seulement sous sa forme clinique, mais aussi dans ses manifestations viscérales telles que les anorectites avec ou sans syndrome de Jersild.

Par ailleurs, on ne saurait trop insister sur les résultats que cette réaction peut apporter dans l'étude expérimentale de la maladie de Nicolas-Favre.

Sa spécificité fut étayée par les statistiques rigoureuses et étendues de RAVAUT. Ces travaux statistiques sont poursuivis parallèlement à l'étranger : HELLERSTRÖM en Suède, DEWOLF et CLEVE en Amérique (1.102 réactions pratiquée à l'antigène phéniqué à 0, 25 % donnent 11 réponses douteuses et 58 positives se rapportant à des affections du groupe de la maladie de Nicolas-Favre).

FLANDIN et son élève TURIAF ont repris les travaux de RAVAUT et ont trouvé 173 réactions de FREI positives sur 179 cas de poradénite et 25 réactions positives dans 40 rectites.

Ces auteurs aboutissent à la constatation précédente de RAVAUT, à savoir :

La grande spécificité de la réaction de FREI dans 97 % des cas ; sa discordance dans 5 % des cas ; 93 réactions négatives chez 98 sujets témoins cliniquement indemnes ; enfin son intérêt dans le dépistage diagnostique de syndrômes ganglionnaires où il serait difficile de se prononcer sans cela (25 cas positifs sur 83).

Des règles techniques d'emploi ont été précisées. Certains recommandent de pratiquer, en même

temps, une intradermo-réaction au Dmelcos, une intradermo-réaction à l'antigène simien, une intradermo-réaction à l'antigène humain.

La lecture de cette réaction est d'autant plus valable qu'elle est faite entre le 4^e et le 6^e jour qui suit l'injection.

C'est en partant de ces constatations cliniques et expérimentales confirmant la valeur très grande de la réaction de FREI, qu'il a été possible de l'éprouver sur d'autres groupes de sujets.

En se basant, sur le caractère étiologique vénérien de cette affection, le test de la réponse chez l'enfant, indemne de toute contamination vénérienne, apparut comme judicieux, pour apporter une nouvelle contribution à la spécificité de la réaction.

Nous citerons, à cette occasion, les recherches de DUREL rapportant 2 intradermo-réactions de FREI douteuses chez 32 enfants, la thèse de LAFONT concluant à 3 intradermo-réactions positives, mais transitoires, car elles furent négatives à la 2^e réponse, chez 100 enfants.

De ceci, résulte l'intérêt qu'il y a de pratiquer les intradermo à deux antigènes et de chercher une deuxième réponse dans les réactions de FREI passagèrement positives.

Il était légitime, aussi, de rechercher l'imprégnation possible de la lymphogranulomatose, sans manifestation clinique nette, sous l'influence de contacts vénériens divers et répétés, chez des sujets qui y sont

exposés. Ceci entraînant un état répondant à une intradermo-réaction de FREI positive.

L'essai de MM. CLÉMENT SIMON, BRALEZ et MINCK semble avoir été dirigé dans ce sens.

50 réactions de FREI ont été pratiquées chez 50 femmes prises au hasard à Paris ; ils obtinrent 6 réactions réellement positives. Parmi ces 6 réactions positives il existait une maladie de Nicolas-Favre. vraie. D'après ces auteurs il y aurait 10 % de réactions de FREI positives en dehors de la maladie de Nicolas-Favre existante (1).

Par ailleurs, MM. ESSCHER, CHASSAGLIAN dans une note présentée par M. LEVADITI ont trouvé 80 réactions de FREI négatives chez 80 prostituées Syriennes. La lymphogranulomatose inguinale serait du reste exceptionnelle dans cette contrée.

Actuellement, l'identité du bubon climatique et de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë est établie et admise, ainsi que le faisait remarquer M. le Pr BRUMPT à l'Académie de Médecine, en février 1935.

Adrien PHYLACTOS élève de Favre dans son importante thèse en 1922, considère qu'en Extrême-Orient « ces adénites de l'aine sont d'observation commune » et de fait, elles ont été entrevues dès avant 1900 dans toutes les régions qui avoisinent l'Océan Indien et le Pacifique : Madagascar, la Réunion, les Indes, l'Indochine, l'Insulinde, la Chine, le Japon.

(1) Les derniers résultats apportés par M. CLÉMENT-SIMON, sur un ensemble de 412 prostituées indiquent une proportion de 4,1 0/0 (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, mai 1937).

(Observation de LOP, en 1907, sur les marins Allemands et Anglais faisant partie d'un bâtiment venant de Batavia, et qui étaient atteints d'une adénite subaiguë inguinale).

On la retrouve au Chili, au Pérou, sur la Côte Occidentale de l'Afrique.

La Lymphogranulomatose est couramment diagnostiquée à Saïgon.

PHYLACTOS remarque qu'il existe une plus grande fréquence sous les tropiques du bubon lymphogranulomateux que des autres affections vénériennes (cit. ZURWERTH). Toutefois, cette affection est ubiquitaire, si sa prédominance est tropicale, on la rencontre dans les régions tempérées où il l'assimile au « bubon nostras ».

Car, si elle est rare, ou presque inexistante, en Angleterre, Norvège et aux Pays-Bas, on note la progression nette de cette maladie vénérienne dans les pays suivants et en particulier depuis la guerre : en Suède (HELLERSTRÖM et WASSEN) en Allemagne où REITER a constaté 400 cas de 1929 à 1934 à Berlin, en Roumanie où NICOLAU et BANCUI voient la progression s'effectuer d'une façon nettement ascendante, à raison de 50 à 100 cas par an, en plus.

En France, où cette affection était presque inconnue, dès 1913, RAVAUT en observe 6 cas. Depuis la guerre, sa fréquence est devenue plus grande encore, notamment dans les grands centres, les ports comme Bordeaux, Marseille et Paris surtout, ainsi que l'ont constaté MM. SÉZARY et JAME.

FLANDIN compte 179 cas de Poradénolymphite entre 1934 et 1935.

On s'est demandé si cet accroissement et cette extension n'étaient pas consécutifs à la venue des troupes indigènes sur les champs de bataille : en particulier les troupes Nord-Africaines.

Déjà, J. BRAULT d'Alger, en 1907, qui concluait à l'identité du bubon climatique et des adénites subaiguës qu'on trouvait dans les régions tempérées, (cité par PHYLACTOS) constatait sa grande fréquence.

PHYLACTOS ajoute : « Il est certain qu'il faut ranger parmi les bubons climatériques les adénites observées en Algérie par PIGEON et TANTON ainsi que par BRAULT. »

Plus récemment, JAME et AUJALEU, en octobre 1935, dans le chapitre consacré à l'épidémiologie de la maladie de Nicolas-Favre, constatent l'augmentation de la fréquence de la lymphogranulomatose dans leur service du Val-de-Grâce, en milieu militaire, parallèlement à la progression existante dans la population civile.

Elle atteint électivement les militaires coloniaux 35 % des cas, (et ensuite les autres militaires de carrière (Gardes Républicains), etc., Parmi ces coloniaux les 2/3 avaient été contaminés à Paris, un tiers seulement hors de la Métropole.

Enfin, 55 % d'entre eux avaient contracté des affections vénériennes antérieurement.

* * *

Nous avons été amené par la connaissance de ces publications et à la suite de 2 cas de maladie de Nicolas-Favre observés depuis le début de cette année dans le service, l'un fin janvier 1937 chez un sous-officier contaminé par une indigène dans une maison publique à Verdun où se trouve un Régiment de tirailleurs marocains, et un autre fin février contracté, également à Verdun, dans une maison publique, à faire des recherches sur la présence de la lymphogranulomatose chez les tirailleurs algériens et marocains.

Le fait de leur résidence dans la métropole pourrait renseigner, en partie, sur la marche extensive de cette nouvelle maladie vénérienne en France.

Et ceci, d'autant plus que ces sujets sont porteurs dans une très grande proportion d'affections vénériennes : Blennorragie, Syphilis, Chancres.

C'est ainsi qu'au centre de Dermato-Vénérologie de la 6^e Région à l'Hôpital Militaire LEGUEST à Metz une proportion de 10 % d'intradermo-réactions au Dmelcos se révélèrent nettement positives.

Quant à la syphilis, sous ses formes cliniques nettes, ou d'après des lésions cliniques très suspectes de cette origine, l'effectif en est atteint dans la proportion de : 6, 2 %.

dont 1,5 d'accidents primaires isolés.

2,4 d'accidents secondaires et 2, 3 d'accidents divers.

Notons que les syphilis sérologiques avec les réactions sensibles actuelles se constatent chez au moins 25 % des sujets.

Pour plus de précision, en ce qui concerne les recherches statistiques sur la maladie de Nicolas-Favre, il faut tenir compte que nos sujets observés ont subi une visite médicalé avant leur incorporation dans l'Armée et leur départ en France, de telle sorte que des séquelles visibles et importantes de manifestations lymphogranulomateuses, comme les bubons suppurés et les rétrécissements du rectum auraient pu entraîner une élimination des sujets franchement atteints.

En réalité, une séquelle non suppurée n'aurait pas eu cette conséquence et, d'autre part, un contagé avant l'embarquement restait possible, comme nous l'avons remarqué souvent pour des ulcérations spécifiques et même pour des chancres mous.

Malgré cela, nous devons constater la rareté des cas observés chez les troupes algériennes de la 6^e région bien que leur nombre s'élève à plusieurs milliers.

Un seul sujet a présenté une forme, peu typique, dont le diagnostic rétrospectif fut confirmé alors que nous faisons des recherches sur la fréquence de la maladie de Nicolas-Favre chez les tirailleurs

Voici l'observation de ce sujet :

A... Arab ben Amar, âgé de 30 ans environ 13^e R. T. A.
(Fort-Moselle).

:

:

Spécifique (chancre contracté au Maroc en 1935 avec sérologie très positive).

Entré le 9 septembre 1936 porteur d'une adénopathie inguinale bilatérale, mais surtout d'un gros placard inguino-crural gauche, avec signes d'inflammation et de péri-adénite. La ponction retire un mélange de pus et de sang. Le début de ces manifestations remonte à fin août (arrivée en France en août 1936).

Le 9 septembre la sérologie demeure positive ;

Hecht	+	+	+
MKR2	+	+	
BW	+		

Le 11 septembre, une intradermo au Dmelcos se révèle extrêmement positive et reste persistante.

On pratique 6 injections intra-veineuses au Dmelcos avec forte réaction thermique à la 2^e injection, et en même temps une série d'hydroxyde de bismuth (une injection tous les quatre jours).

On assiste sous l'influence du Dmelcos à une régression sensible de l'adénopathie, qui toutefois ne disparaît pas (1^{er} octobre 1936) totalement, mais est modérée et libre de périadénite.

La suite de l'observation devait nous montrer qu'il ne faut pas toujours attacher à l'effet de cette thérapeutique de choc une valeur diagnostique précise.

Ce malade, étant en cours de traitement spécifique, une intra-dermo au Dmelcos est pratiquée à nouveau le 10 mai 1937 pour des fins statistiques. Elle est extrêmement positive et présente une papule nécrotique.

Actuellement, l'adénopathie de septembre après 8 mois est devenue très discrète, sans aucune périadénite, mais l'histoire antérieure laisse subsister un doute sur l'étiologie, car ce malade n'était pas porteur de chancre mou au moment de son hospitalisation ou dans la suite.

Reste à signaler une cicatrice linéaire de la région crurale gauche.

On pratique alors une intradermo (15 mai 1937) à l'antigène de FREI.

La réponse s'est manifestée par une papule arrondie de 1 centimètre de diamètre, érythémateuse très infiltrée et persistant plus de 10 à 15 jours après l'injection.

L'examen de la région ano-rectale ne montre rien.

Il semble que nous nous sommes trouvés en face d'une forme peu typique de maladie de Nicolas-Favre inguinale, ayant remarquablement régressé sans thérapeutique appropriée.

Pour nous résumer, ce malade est porteur d'une syphilis (chancre en 1935) d'un bubon supposé chancrelleux apparu, dit-il, 4 à 6 jours après un contage à Metz, le 26 août 1936. (Le malade affirme n'avoir pas eu de rapport sexuel en Algérie dans les 3 mois qui ont précédé son arrivée en France, (mais l'Arabe, plus que tout autre, ment sur ses antécédents vénériens surtout sur leur origine et parfois incrimine le vent).

Il a eu une blennorragie antérieurement.

Enfin, il a présenté une maladie de Nicolas-Favre avec une forte allergie conservée.

*
* *

Conformément à une hypothèse, énoncée antérieurement, au point de vue épidémiologique, nous avons pratiqué sous la direction du Médecin-Chef du service du Centre de Dermato-Vénérologie de la 6^e Région des réactions de FREI avec de l'antigène humain, dont la valeur a été éprouvée antérieurement sur nos deux malades atteints de lymphogranulomatose certaine, sur 80 tirailleurs Algériens dont 60

dans leur casernement et 20 en traitement ambulatoire ou interne au Centre pour des affections diverses (Syphilis, Chancrelle, Gale, Pyodermites).

En même temps, une réaction de contrôle a été pratiquée 60 fois avec des sérums humains (négatifs au point de vue spécifique) mélangés et tyndallisés ; 15 fois avec de l'hémostyl.

Nous avons obtenu les réponses suivantes :

Sur 75 I. D. au sérum ou à l'Hémostyl, 5 réactions protéiques faibles le 2^e jour.

Quant aux 80 réactions de FREI pratiquées, et vues seulement à partir du 4^e jour après l'injection intradermique, nous n'en avons retenu : qu'une hyperpositive consistant en une papule arrondie érythémateuse infiltrée de 1 centimètre de diamètre ayant persisté plus de 15 jours, il s'agit d'un tirailleur A... ben Amar dont l'observation a été donnée plus haut ; une réaction douteuse que nous considérons comme étant sans valeur bien qu'une légère infiltration demeure et 6 réactions positives très faibles au bout de 4 jours qui ont été répétées au bout de 6 jours et qui ont donné une réponse négative.

Ainsi sur 80 Tirailleurs en garnison à Metz, sur un effectif de 1.400 hommes environ, nous n'avons trouvé qu'une réaction vérifiant une maladie de N. F. un peu atypique.

Il faut ajouter, que ces hommes porteurs d'adénites ne peuvent passer inaperçus, étant donné qu'ils sont dans ce cas systématiquement dirigés vers le Centre, après examen préalable à l'infirmerie de leur corps.

Cette constatation nous permet de rejoindre celle de JAME et AUJALEU qui, s'ils remarquaient (thèse TORTAT, Paris 1935) une certaine fréquence de lymphogranulomatose inguinale chez les militaires coloniaux, ont été frappés du fait que les indigènes originaires d'Algérie étaient très peu porteurs d'adénites dues au virus de la M. N. F.

Ainsi l'extension de la lymphogranulomatose en France ne semble pas devoir être attribuée, plus spécialement, à la présence des Troupes indigènes Algériennes dans la Métropole.

*
* *

Une enquête étiologique parallèle a été effectuée à Verdun, par le médecin du centre de Metz, chez les tirailleurs Marocains où justement il nous a semblé qu'un foyer de lymphogranulomatose inguinale venait d'éclore. Car deux de nos malades français appartenant à des Armes différentes y avaient été contaminés à des dates assez rapprochées le 22 et le 28 décembre 1936, dans des circonstances à peu près identiques.

Parmi l'effectif du Régiment Marocain dans 2 bataillons, 161 et 157 hommes ont été visités. Dans ces deux lots, on en a retenu 24 et 44 dont quelques-uns, non spécialement suspects de M. N. F., mais présentant toutefois des cicatrices inguinales, quelques ganglions inguino-cruraux un peu développés et des traces d'ulcérations génitales cicatrisées.

A ceux-ci il faut ajouter 8 porteurs suspects, relevés dans les registres de l'Infirmierie, et de l'Hôpital de Verdun depuis 1 an, et qui n'ont fourni qu'un homme à FREI positif, le n° 1. Et enfin, 6 Marocains atteints de lésions spécifiques avérées et récentes hospitalisés au Centre de Dermatologie ; soit un total de 82 sujets, chez lesquels on a pratiqué une réaction de FREI simultanément avec une intradermo-réaction d'un mélange de sérums, de sujets non spécifiques, tyndallisés.

Sur ce total, on a trouvé 8 réactions de FREI nettement positives de 1 centimètre de diamètre très fortement infiltrées. Ces porteurs étaient uniquement des soldats Marocains âgés d'au moins trente ans, comptant au moins 8 à 12 ans de service et quelquefois plusieurs séjours en France.

Or, ce régiment ne comporte pas uniquement de vieux soldats, mais aussi des jeunes hommes imberbes.

Presque tous sont des Chleuhs.

Il est à remarquer que ces vétérans, porteurs de réactions de Frei positives, ont circulé en expédition à travers tout le Maroc accompagnés du groupe traditionnel de prostituées ambulantes, et ont également demeuré dans des garnisons importantes et même en France.

Il est difficile d'incriminer leurs tribus d'origine de la région de l'Atlas.

Par ailleurs, ce sont tous des polyvénériens.

Voici en résumé l'histoire de ces huit sujets.

Z... *Ben Ali*. Réaction de FREI + +.

Tribu des ouled Amar, né présumé en 1903. Engagé en 1927, arrivé du Maroc en septembre 1936.

Cicatrice inguinale gauche de 1 centimètre ; séjourne à son Infirmerie et à l'Hôpital de Verdun du 18 novembre au 10 décembre 1936 pour un bubon inguinal gauche et une adénopathie de la chaîne iliaque gauche, traité au Dmelcos.

Pas de chancre à cette époque.

Actuellement, il présente une cicatrice inguinale gauche large de 1 centimètre, quelques ganglions un peu durs, sans périadénite.

Ce cas est intéressant à un double point de vue. Il entre dans la catégorie des lymphogranulomatoses inguinales qui régressent, dans quelques cas, sous l'influence d'une pyréthothérapie et aboutissent progressivement à quelques séquelles ganglionnaires sans aucune sclérose. Au bout de 8 mois, il présente une réaction de FREI nettement caractérisée. Le cas est à rapprocher de celui du tirailleur Algérien A... ben Amar qui a présenté les mêmes phénomènes (obs. citée plus haut).

Les indigènes Nord-Africains feraient, il nous semble des formes atténuées de poradénite d'évolution et de pronostic moins graves que celles des Européens et souvent confondues avec des bubons chancereux.

Par ailleurs, l'indigène Ben-Ali a pu fréquenter les maisons de tolérance de la place entre son arrivée, 6 septembre 1936, et son hospitalisation, 18 novembre, ce qui nous laisse supposer qu'il pourrait être à l'origine du foyer de contamination qui s'est manifesté vers la fin du mois de décembre 1936 dans une maison

publique de Verdun ; l'interrogatoire de Ben-Ali, précise ces doutes.

2° *B... ben Mohamed*. Réaction de FREI + +, né présumé en 1902. Cultivateur de la tribu Sraghna, engagé en 1926. Plusieurs séjours en France, y revient en septembre 1933. Dit avoir eu un bubon au Maroc. Syphilides en 1937.

3° *A... ben Allal*. Réaction de FREI + +, né présumé en 1902. Tribu Chiadna, engagé en 1933.

Séjour un mois à l'Hôpital, au Maroc, en 1933 pour un bubon suppuré. Il est en outre spécifique.

4° *A. ben Ahmed*. Réaction de FREI + +, né présumé en 1903. Tribu Abda, engagé en 1927, arrivé en France 1936. Cicatrice circulaire du pli inguinal gauche. Cicatrice linéaire du pli inguinal « droit ».

Déclare ne pas avoir eu d'adénite (oulcis dans leur langage) quoique les séquelles en soient certaines. Pas d'autres antécédents vénériens à signaler.

5° *E... ben Abbi*. Réaction de FREI + +, né présumé en 1903. Tribu Rekamara, engagé en 1926.

Bubon au Maroc entre 1933 et 1936, 2 larges cicatrices du pli inguinal droit et gauche.

Larges cicatrices cuisse gauche et abdomen.

Syphilis secundo-tertiaire (Erosion des bourses, condylomes : de l'anus) traitées à Sedan, en 1936.

6° *M... ben Amar*. Réaction de FREI + + +, né présumé en 1902. Cultivateur, Tribu Menabha, engagé en 1927.

Large cicatrice du pli inguinal gauche doit avoir eu un bubon avant ses 8 ans de service.

Exostoses du cubitus droit, cicatrice circulaire de l'avant-bras droit, pas de syphilis connue.

7° *L... ben Belaid*. Réaction de FREI +. Cultivateur, né présumé en 1904.

Tribu Meskala. Engagé en 1927.

Pas d'antécédents vénériens connus.

Large cicatrice de pli inguinal droit après incision d'un bubon en 1934, est resté 3 mois indisponible.

8° *A... ben Abdallah*. Réaction de FREI + + +, né présumé en 1907. Cultivateur, Tribu Ouled Ben Aziz ; vient du Maroc en septembre 1936.

Large cicatrice de pli inguinal droit.

Bubon en 1927 incisé à Taza. Hospitalisé 2 mois. Syphilis traitée en 1927 (a perdu son carnet de soins).

En 1929, crise nerveuses.

De cette deuxième enquête, il résulte que les Marocains semblent plus touchés par la lymphogranulomatose inguinale : 8 cas sur 82 sujets examinés tirés d'un lot de 356, ce qui donnerait un pourcentage approximatif de 2, 2, alors que chez les Algériens contrôlés au point de vue clinique et éprouvés par la réaction de FREI, le pourcentage s'élevait : à 1, 1, (1 cas sur 80).

D'où la réalité de l'existence de la maladie de Nicolas-Favre chez les Nord-Africains atteints, eux aussi, comme bien d'autres peuples, mais moins, pourtant, que pouvait le faire craindre la fréquence des affections vénériennes, si communes chez eux.

CHAPITRE II

TECHNIQUE PRATIQUE DE CULTURE DES TISSUS ET SON APPLICATION A L'ÉTUDE DE L'ULTRA-VIRUS DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

Tous les essais de culture du virus de la maladie de Nicolas-Favre sur les milieux bactériologiques, aéro-bies ou anaérobies, se traduisirent par des échecs. Il en est d'ailleurs ainsi pour tous les ultra-virus, leur affinité cytotrope constituant un de leurs caractères vitaux très accusé.

De même, les tentatives, *in vivo*, en sac de collo-dion restèrent infructueuses.

En principe, seul un milieu contenant des cellules vivantes peut convenir à la culture des ultra-virus, d'après ce que nous savons de leur biologie et des réussites obtenues pour quelques-uns d'entre eux.

Sans doute, la liste des ultra-virus cultivables par ce procédé s'allongera par la suite, quand il sera plus fréquemment utilisé dans les recherches.

M. Jean C. LEVADITI dit que les tentatives de culture de l'agent de la maladie de Nicolas-Favre, en milieu cellulaire *in vitro*, n'ont pas réussi.

J. C. TAMURA assure qu'il a obtenu des résultats probants, en se servant d'un milieu cellulaire simple.

J. VOET répète les mêmes expériences, et ne peut confirmer les succès de l'auteur Américain. Nous reviendrons plus loin sur cette question.

La méthode que nous indiquerons, ici, est assez facile à réaliser. Elle constitue une culture des tissus à l'aide de plasma et de suc embryonnaire. Le testicule de cobaye, par exemple, y pousse activement et longtemps.

La difficulté des cultures des tissus tient surtout à la réalisation du support idéal de la pousse cellulaire, *in vitro*, représenté par l'éponge aux mailles fines du coagulum fibrineux de plasma. D'où la nécessité de recueillir un plasma coagulable, à volonté, au moment de l'emploi.

C'est pour cette raison, que le sang de poule (moins coagulable que celui des mammifères) est généralement utilisé, quoique nécessitant une manipulation d'extraction délicate et l'usage de récipients paraffinés, ce qui n'évite pas, toujours, les accidents de coagulation prématurée.

La méthode suivante est beaucoup plus facilement applicable. Elle est basée sur le principe du sang non coagulable lorsqu'il est recueilli en milieu hypertonique. (Principe de GESSARD, appliqué depuis 1930 par BARONI à la stabilisation des plasmas de cultures).

Dans le procédé original, qui nous a été indiqué par M. VILLEQUEZ, les temps sont réduits à une manipu-

lation simple et la gelée transparente du coagulum fibrineux adhère bien au fond du récipient de culture, ce qui facilite le travail ultérieur.

Une aseptie parfaite est à observer constamment. On se sert d'une solution minérale B, dix fois concentrée, de liquide de Tyrode, ainsi préparée :

Solution A :

Chlorure de potassium	2 gr.
Chlorure de calcium pur anhydre	2 gr.
Chlorure de magnésium	1 gr.
Phosphate monocalcique	0 gr. 50
Eau distillée Q. S. P	100 cc.

Filtrée sur papier, mise en ampoules de 10 centimètres cubes, stérilisées à l'autoclave à 120° pour constituer une solution mère, gardée en réserve.

Solution B :

Solution A.	10 cc.
Glucose.....	1 gr.
Chlorure de sodium	8 gr.
Eau distillée Q. S. P	100 cc.

Filtrée sur papier, mise en ampoule de 5 centimètres cubes, stérilisées à l'autoclave à 110°.

Avec une seringue, contenant une ampoule de 5 centimètres cubes, on pratique une ponction veineuse, chez l'homme, de préférence à jeun et on recueille 20 centimètres cubes de sang (le mouton, cheval, peuvent servir).

En retournant plusieurs fois la seringue, on assure le mélange.

Le sang est centrifugé pendant 10 à 15 minutes, le plasma surnageant est parfaitement fluide et limpide. On peut le conserver pendant des semaines à la glacière.

Le testicule de cobaye utilisé pour la culture de tissus est prélevé aseptiquement et broyé avec un broyeur de Borrel, petit modèle, dans un tube à essais, contenant du liquide de Ringer ou du Tyrode.

Les fragments se déposent au fond du tube ou ils seront prélevés avec une pipette à effilure large.

De simples ballons de 250 centimètres cubes, à fond plat, servent de récipients de culture, leur col long facilite la manipulation aseptique.

Immédiatement, avant la mise en culture, le plasma recueilli en Tyrode concentré est ramené à l'isotonie, en ajoutant 2 centimètres cubes d'eau distillée bicarbonatée à 1/4.000 à 1 centimètre cube de plasma.

(La solution de bicarbonate de soude ne supporte pas la chaleur élevée, on stérilise une provision au 1/100^e par filtration sur bougie Chamberlant L₃).

Dans le ballon de culture on met 10 à 15 centimètres cubes de plasma, ramené préalablement à l'isotonie, 1 à 2 centimètres cubes du tissu broyé et 1/2 à 1 centimètre cube du produit pathologique à étudier.

La coagulation a lieu en un temps qui varie de 5 à 10 minutes, ou plus, suivant l'âge de conservation du plasma.

Sur le coagulum obtenu, on ajoute 5 centimètres cubes environ de suc embryonnaire de poulet dilué

au $\frac{1}{3}$ dans une solution de tyrode normale. (Embryons d'œufs mis à couvrir, 10 jours à l'étuve à 39° , broyés dans deux fois leur volume de liquide de tyrode, et centrifugés). Les ballons sont placés à l'étuve à 37° après capuchonnage au caoutchouc.

Une telle culture, peut subsister sans repiquage pendant une vingtaine de jours, en renouvelant le suc embryonnaire tous les 5 ou 6 jours.

Une extraction partielle des produits de culture, est facilement obtenue en rejetant le suc embryonnaire et en penchant pendant quelques heures, le ballon, col contre table. Le plasma transsude et le liquide se collecte dans la concavité inférieure du ballon. La fibrine se réduit à une couche de plus en plus mince, adhérente au fond du récipient de culture.

Essais de culture du virus de la maladie de Nicolas-Favre

Ils furent faits avec une petite quantité de pus provenant d'un malade atteint d'une forme inguinale. Voici son observation :

L... Henry, élève garde, âgé de 23 ans, est atteint au début de février 1937, d'une petite ulcération siégeant sur la lèvre interne gauche du méat urinaire, à la suite d'un rapport sexuel, fin décembre 1936, avec une française, dans une maison de tolérance de Verdun.

Cette ulcération persiste plusieurs jours et entraîne une

consultation au Centre de Dermatologie où sont pratiqués plusieurs examens à l'ultra-microscope, tous négatifs.

Une adénopathie inguinale gauche discrète, un peu douloureuse progresse lentement pendant le mois de mars.

Un traitement spécifique est institué, en raison d'une sérologie de positivité croissante, très forte le 10 mars. L'adénopathie ne régressant pas et de nouveaux ganglions avec périadénite étant apparus, la maladie de Nicolas-Favre est suspectée et confirmée par une intradermo-réaction de FREI très positive (7 avril 1937). Vers le 10 avril le tableau est typique, figurés par quatre ganglions, dont deux en voie de ramollissement, dans une gangue de périadénite. Le 14 avril, on ponctionne un ganglion qui fournit 4 centimètres cubes d'un pus épais, filant, visqueux.

Par la suite, un traitement par l'anthiomaline et la radiothérapie, ont amené une amélioration assez rapide.

Le 15 avril, une intradermo-réaction avec 1/10 de centimètre cube du pus, fourni par le malade lui-même, donne une papule de 5 millimètres de diamètre, érythémateuse, fortement infiltrée, avec petite nécrose superficielle consécutive. Ceci fait, pour assurer un élément de comparaison avec des essais ultérieurs d'expérimentation.

La valeur antigénique du pus est également vérifiée sur un malade convalescent atteint de maladie de Nicolas-Favre en janvier 1937 (origine Verdun) ; elle se montre de positivité très forte.

Le pus recueilli, le 14 avril, et le pus un peu sanglant d'un deuxième foyer ponctionné le 17 avril, nous ont servi à faire les cultures en cultures de tissus que nous rapportons ici :

* * *

1^o Culture A : 14 avril.

Dilution du pus au 1/4 en eau physiologique (même di-

lution initiale que celle de l'antigène gardé pour intra-dermo-réactions).

1/2 centimètre cube de *cette dilution* est porté dans 15 centimètres cubes de culture de testicule de cobaye. Dilution au 1/30^e.

Suc embryonnaire de poulet au 1/3, 5 centimètres cubes, sur le coagulum de plasma.

Mise à l'étuve à 37°.

Renouvellement de la phase liquide, par du suc embryonnaire neuf, après 6 jours de culture.

2° Culture B : 27 avril 1937.

Par repiquage d'une partie de la culture précédente : 4 centimètres cubes en milieu neuf (plasma et testicule) 12 centimètres cubes.

Dilution au 1/120^e.

3° Culture C : 5 mai 1937.

Pus prélevé le 17 avril et conservé jusqu'au 5 mai à la glacière.

Dilution en culture 1/30^e.

4° Culture D. 5 mai 1937.

Avec 1 centimètre cube de liquide transsudé d'une culture du 14 avril (recueilli le 20 avril et gardé à la glacière) dans 10 centimètres cubes de culture.

Dilution au 1/300^e (en admettant que la dilution liquide transsudé de A soit du 1/30^e, ce qui est très en-dessous de la réalité).

5° Culture E : 5 mai 1937.

Avec 1 centimètre cube de filtrat sur bougie Chamberland L₃ d'une culture du 14 avril, repiquée le 17 avril (cult. B.), d'où 2 repiquages successifs.

Dilution 1/1200^e.

6° *Culture F : 8 mai 1937.*

Culture d'une partie du testicule gauche du cobaye inoculé le 14 avril. On s'est servi d'un petit fragment de testicule de 4 millimètres environ de diamètre, en culture dans une masse de 10 centimètres cubes de coagulum. Cette petite masse a été extraite, aseptiquement, du ballon le 11 mai, alors qu'une petite marge de pousse de 3 millimètres environ s'était développée. Ce testicule de cobaye, ayant séjourné un temps court en culture, a servi à préparer un antigène dilué au 1/20^e pour intradermo-réaction.

Le ballon de culture a été laissé à l'étuve, des cellules émigrées du fragment initial (comme cela se constate dans les cultures épithéliales) assuraient une pousse ultérieure, assez précaire, sous la forme d'un voile opalescent.

Cette culture a servi à inoculer le 15 mai le cobaye n° 8.

7° *Culture G : 5 mai 1937.*

Faite avec du pus difficilement recueilli, après une nouvelle ponction du 5 mai alors que le malade était traité, depuis près de trois semaines, par les sels d'antimoine et la radiothérapie.

Elle s'est révélée infectée par un staphylocoque blanc et a été abandonnée.

8° *Culture H : 22 avril 1937.*

Avec 10 gouttes de sérum transsudé de la culture A. mis en culture dans des fragments d'embryons de cobaye de 6 centimètres de longueur.

Suc embryonnaire renouvelé le 16 mai : Pousse faible (embryons trop âgés).

Les cultures ont servi à la fois, à l'expérimentation sur l'homme par intradermo-réaction et à l'animal par inoculations et intradermo-réactions.

Nous ne nous sommes pas servi pour ces cultures

du plasma du malade moins pour éviter l'objection d'un pouvoir antigénique ainsi accru (REISS) que par crainte d'action virulicide du sérum d'un malade évoluant vers la guérison (LEVADITI).

* * *

Intradermoréactions chez l'homme avec les différents antigènes proposés.

Rappelons d'abord, brièvement, la production des différents antigènes utilisés chez l'homme depuis l'apparition de la réaction de FREI.

L'antigène classique de FREI (1925) préparé avec le pus de ponction ganglionnaire dilué de 2 ou 3 fois son volume d'eau, tyndallisé 2 heures à 60° et le lendemain 1 heure à 60°.

Une plus forte température atténue nettement le pouvoir antigénique, la température de 100° le détruit, d'après HELLERSTRÖM.

L'antigène de DIND s'obtient avec des ganglions coupés, broyés, émulsionnés en sérum physiologique ou bouillon et tyndallisés 3 jours de suite à 60°.

Un antigène glyceriné a été préparé par NICOLAS-FAVRE et LEBŒUF, en desséchant des ganglions dans un flacon contenant de la potasse caustique (15 jours).

Les ganglions conservés dans un mélange à parties égales d'eau et de glycérine sont, avant l'emploi, broyés dans un peu d'eau physiologique ou de bouillon. L'avantage serait la longue conservation du pouvoir antigénique.

L'antigène simien dispute à l'antigène de FREI, la faveur des cliniciens.

Il est préparé par l'institut PASTEUR, à l'aide de l'écorce cérébrale de singe infecté, émulsionnée dans la proportion de 1 pour 3 dans du sérum physiologique.

L'antigène sérum de REISS est discuté, surtout s'il est constitué seulement par le sérum de malades atteints de maladie de NICOLAS-FAVRE, additionné d'eau phéniquée. Le mélange pus et sérum serait évidemment plus actif, il accentuerait même, d'après REISS, l'intensité de la papule réactionnelle.

GRACE, en desséchant, dans le vide à froid, le pus de bubons, obtient une poudre qui conserverait indéfiniment son pouvoir d'antigène actif.

GRACE et SUSKIND (1936) disent avoir obtenu d'excellents résultats avec un antigène venant de cerveau de souris blanche inoculées (27 ID + chez des malades atteints de maladie de NICOLAS-FAVRE, 38 ID — chez 38 témoins).

PHYLACTOS a préparé avec les cerveaux virulents de lapin un antigène qu'il dit de valeur égale, sinon supérieur à l'antigène humain.

Enfin, J. C. TAMURA (1934) assure avoir contrôlé la valeur de l'antigène extrait de cultures de virus en milieu de MAITLAND.

En dehors, de toute question de procédés de préparation, il faut noter que les pouvoirs antigéniques des pus sont parfois variables, et même nuls, en particulier ceux prélevés après traitement par les sels d'antimoine (SÉZARY et Georges LÉVY).

Intradermo-réactions avec les produits antigéniques extraits des cultures de tissus.

Chez l'homme, à partir des cultures énumérées précédemment, nous avons procédé à des intradermo-réactions.

Une injection témoin était représentée par du liquide transsudé d'une culture normale de testicule de cobaye, datant du 4 avril 1937.

La stérilité de tous les produits injectés était vérifiée par ensemencement sur milieux usuels, mis en ampoules, et tyndallisés à 60°, suivant le procédé de FREI.

La dose injectée était de 1/10^e de centimètre cube à l'aide d'une seringue graduée en 1/20^e de centimètre cube (seringue à injections d'huiles mercurielles).

Une seringue et une aiguille différentes servaient à chacune des injections, faites dans la même séance, avec les antigènes dont on cherchait la réponse.

Le 2 mai, on injecte au malade L..., un transsudat de la culture A, recueilli le 20 avril, et on obtient une papule très érythémateuse de 5 à 6 millimètres de diamètre, infiltrée, persistant 5 jours.

Le 9 mai, intradermo-réaction avec transsudat du ballon C (4 jours d'étuve) : large tache érythémateuse le lendemain, n'ayant duré que 24 heures.

Deux sujets furent ensuite utilisés :

S... Fernand atteint de maladie de Nicolas-Favre en janvier et L... Henry dont les lésions étaient en voie de régression très avancée.

Le 18 mai, quatre intradermo-réactions à chacun de ces 2 hommes :

1^o Avec prélèvement de la culture C (pus mis en culture après 18 jours de glacière en ampoule scellée), en choisissant les zones en dehors des masses de pus, non homogènes, parfaitement visibles.

2^o Avec culture D (au 1/300^e).

3^o Avec culture E (filtrat dilution au 1/1.200^e).

4^o Avec culture F (testicule de cobaye inoculé le 41 avril, 3 jours de culture seulement).

Injection témoin, avec sérum transsudé d'une culture normale de tissus.

Le 21 mai, les réponses sont exactement superposables par leur intensité.

1^o Réponse très nette, papule érythémateuse de 1 centimètre de diamètre, fortement infiltrée, persistant au-delà de 8 jours.

2^o Réponse très faible, nodule de 2 millimètres à peine infiltré.

3^o Réponse plus forte, mais faible encore, papule infiltrée de 3 millimètres de diamètre.

4^o Réponse nette, papule de 4 millimètres infiltrée, pendant 3 jours. Témoin totalement négatif.

Le 12 mai, on pratiqua la même série d'intradermo-réactions sur un tirailleur algérien dont l'observation figure au chapitre I.

Les résultats furent les mêmes que les précédents, sauf intensité, à peine moins marquée, de l'intradermo-réaction n^o 1, et de l'intradermo n^o 4.

CHAPITRE III

DE L'INOCULATION AUX DIFFÉRENTES ESPÈCES ANIMALES ET AU COBAYE EN PARTICULIER

L'utilisation du cobaye, animal si facile à se procurer et à manier, humble ressource des chercheurs dépourvus, a paru tentante dès les premiers essais d'étude de la maladie expérimentale.

Elle déçut tout d'abord. Sans doute, désirait-on, surtout, la reproduction fidèle des manifestations adénogènes. Ce qui était trop demander et peut-être inutilement. N'est-ce pas une marque du génie du regretté bactériologiste Charles NICOLLE, d'avoir montré toute la ressource qu'on pouvait tirer, même de l'inapparente infection de l'animal ; dans le typhus exanthématique, par exemple ?

Grâce aux diverses modalités des essais à tenter, le chapitre se rapportant à la maladie de Nicolas-Favre inoculée au cobaye n'est pas clos.

Nous résumerons, ici, les faits acquis sur la réceptivité des différentes espèces animales.

SINGE. — Il est évident que le choix du singe, animal particulièrement sensible, a servi grandement, depuis les travaux des jeunes chercheurs HELLERSTRÖM et WASSEN (1930), heureusement continués par M. LEVADITI et ses collaborateurs, à nous renseigner d'une façon précise sur la biologie du virus.

Ce fut là un remarquable travail qui se réalisa malgré la rareté et le prix de ce matériel représenté par les espèces simiennes.

Le travail récent de M. Jean C. LEVADITI (*La maladie de Nicolas-Favre expérimentale*, 1936), si riche de faits expérimentaux, rapporte, entre autres, tous les résultats de la maladie du singe, inoculé par des voies diverses.

Des conclusions de la plus haute importance s'en dégagent :

Efficacité de l'inoculation intracérébrale, richesse du tableau clinique des signes nerveux, guérison possible suivie d'immunité, transmissibilité en série, affinité du virus pour le système mésodermique de l'axe cérébrospinal, conservation du pouvoir pathogène pour l'homme, destruction du virus à 60°, possibilité de préparer un antigène efficace d'origine simienne pour l'intradermo-réaction.

SOURIS. — L'inoculation à la souris (C. LEVADITI, P. RAVAUT, P. LÉPINE, M^{lle} R. SCHOEN, FINDLAY, E. WASSEN, MIYAGAWA, etc.) a été également fructueuse :

Réussite de l'inoculation intracérébrale à partir de

virus provenant de passages sur le singe, se traduisant par des « altérations des plexus choroides et du parenchyme cérébral, lésions prolifératives lymphogènes du foie », hydrocéphalie très marquée, virus présent dans la rate et le sang, maladie inapparente chez certains animaux aux organes virulents, persistance du virus pendant au moins vingt-deux jours, nature des altérations histologiques, passages de souris à souris (200 passages), virulence conservée pour le singe et enfin, conclusion grosse de conséquences : « l'entretien du virus par passage de souris à souris permet d'éviter, dans une certaine mesure, l'utilisation des espèces simiennes et de pallier aux déconvenues que peuvent déterminer les phénomènes de résistance spontanée à l'infection et d'autostérilisation ».

Il faut y ajouter, le test qu'accorde la souris pour la détermination du pouvoir virulicide du sérum des sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre.

LAPIN. — De nombreuses expérimentations (DARRE et DUMAS, RAVAUX, BOULIN et RABEAU, CAPELLI, HELLERSTRÖM et WASSEN). S'attachèrent à réaliser la transmission à l'animal commode représenté par le lapin.

Les résultats furent discordants, une impression d'échec s'en dégagea tout d'abord.

Pourtant, Paul CHEVALIER, Lévy BRUHL, MORICARD et ALQUIER, FREUND et REISS, publient, par

la suite, des essais plus encourageants. Certains affirment la réussite.

Les derniers travaux en date de M. Jean C. LEVADITI, concluent à des lésions d'orchite interstitielle (inoculation dans le testicule) et à l'affinité du virus pour le système réticulo-endothélial.

M. A. PHYLACTOS (*Presse Médicale*, 27 mars 1935), apporte des résultats très intéressants et affirmatifs :

Transmission par passages intra-cérébraux en série, névrixite vérifiée histologiquement, symptômes cliniques apparents, ou infection latente, et surtout grande importance de la préparation commode, d'un antigène préparé avec une émulsion cérébrale de lapin infecté, donnant une réaction de FREI très valable, sinon supérieure, à celle obtenue avec l'antigène simien.

CHAT. — La possibilité de l'infection chez cet animal fut démontrée d'abord par LEVADITI, RAVAUT, SCHOEN et VAISMAN (inoculation intracérébrale d'émulsion névrixique de singe).

La maladie expérimentale malgré l'atteinte de méningo-encéphalite constatée parfois, peut aussi évoluer sous la forme inapparente. Les passages de cerveaux à cerveaux sont limités (4^e inoculation). L'auto-stérilisation du névraxe donne l'explication de certains échecs (neuro-infections mortelles auto-stérilisables).

CHIEN. — L'expérimentation dans cette espèce est

restée limitée, quoique démonstrative par l'apparition de la forme adénogène (80 % des cas, NICOLAU).

RAT. ECUREUIL. — Accessibles à l'infection.

D'autres mammifères ou des animaux à sang froid ne se sont pas montrés réceptifs.

* * *

COBAYE. — C'est l'inoculation au cobaye qui nous intéresse plus spécialement ici, non seulement, comme nous l'avons dit parce qu'animal maniable, mais aussi comme pouvant se prêter, en principe, comme tout autre, à l'expérimentation grâce aux procédés de l'intradermo-réaction et aux cultures des tissus à partir ses organes cultivables (rein et testicule), celui-ci de préférence.

Nous rappellerons les notions acquises déjà riches, bien que la réceptivité ne parut pas, à juste titre, très favorable.

Les premiers essais furent tentés (NICOLAS-FAVRE, RAVAUT, BOULIN et RABEAU) alors que la maladie de Nicolas-Favre n'était pas encore une entité très définie ; il fallait, en effet, la distinguer, non seulement des affections vénériennes similaires, mais de la tuberculose.

L'inoculation sous-cutanée permit de constater une minime réaction ganglionnaire transitoire.

En 1931, KURTMEYER, ROSENFELD et ANDLERS, accordent une valeur antigène spécifique aux ganglions infectés.

Des passages successifs en inoculant singes et cobayes sont réussis par SCHLOSSBERG et KRUMILCH.

L'inoculation intracérébrale, contrairement aux essais chez d'autres animaux, se montra très peu démonstrative et aléatoire.

Les inoculations intra-ganglionnaires et intra-testiculaire furent nettement plus affirmative, avec les expériences de M. C. LEVADITI, P. RAVAUT, R. SCHOEN et Jean LEVADITI en se servant de névraxes virulents de singes.

Des altérations, très nettes, d'épididymite, d'orchite interstitielle et de périorchite furent constatées.

Le pouvoir antigénique du testicule infecté, apprécié par RAVAUT et MAISLER s'est montré faible.

Reste l'application très utile, démontrée par M. LEVADITI, de la possibilité de séparer, par l'inoculation au cobaye, le virus, des bactéries associées par infection secondaire.

Le diagnostic étiologique des lésions ano-rectales à bénéficié de cette utilisation.

Nous relaterons enfin les expériences qui concernent les constatations que nous avons pu faire, avec le pus provenant d'un malade atteint d'une forme inguinale de la maladie de Nicolas-Favre, dont nous avons donné précédemment l'observation.

1^{er} Cobaye : 14 avril 1937 : Poids 275 grammes.

Une partie du pus recueillie le matin, est diluée de 2 fois son volume d'eau physiologique et injectée à raison de 1/2 centimètre cube dans le testicule gauche et de 1/2

centimètre cube à la face interne de la cuisse droite (dans l'espoir d'une réaction ganglionnaire locale).

Le lendemain l'animal paraît souffrant : Immobilité, poils piqués. Le testicule injecté est tuméfié.

Le 23 avril le poids est diminué : 250 grammes.

Le 1^{er} mai : poids, 230 grammes.

L'animal ne paraît plus souffrir les jours suivants. Le 14 mai : poids 270 grammes, encore inférieur au poids initial. Notons que le poids des jeunes animaux de cet âge, en pleine croissance et en bonne santé progresse avec une très grande rapidité (de 50 grammes à 80 grammes par semaine).

Le 23 avril, 9 jours après l'inoculation :

(Intradermo-réaction à l'antigène de FREI 1/10^e centimètre cube. Réponse positive le 25 avril, sous la forme d'une papule érythémateuse de 3 millimètres de diamètre environ, infiltrée, persistant près de 8 jours.

Le 1^{er} mai, nouvelle intradermo-réaction de FREI.

Intradermo-réaction avec liquide transsudé, de pus en culture de tissus de testicule de cobaye (du 14 avril dilution supérieure à 1/30^e).

Intradermo-réaction avec liquide de culture de tissus du 4 avril, sans pus virulent, pour servir de témoin.

Le 3 mai : antigène de FREI ; réponse positive.

Antigène de culture ; papule rouge très nette.

Témoin : strictement négatif.

A cette date, le testicule, est doublé de volume de consistance très dure, en balle de plomb, rétracté, fixé à l'orifice inguinal.

Le 7 mai : persistance des intradermo positives même de celle faite le 23 avril, sous la forme d'un petit grain de mil dur.

Celle faite avec l'antigène de culture est nettement infiltrée et apparaît comme une petite masse de la grosseur d'un grain de chénevis, nacrée.

Le 13 mai : une nouvelle intradermo-réaction avec antigène de culture recueilli le 30 avril est positive.

Le testicule de ce cobaye a été prélevé le 11 mai pour d'autres essais.

Une intradermo-réaction de FREI répétée le 18 mai est positive le 20 mai avec une petite nécrose superficielle.

Notons ce fait, peut-être intéressant le 22 mai, seulement, on constate que ce cobaye qui a subi, peut-être un traumatisme local entraîné par l'ablation du testicule le 11 mai, a un prépuce œdématié, avec ulcération suintante de 3 millimètres de large.

24 mai. L'autopsie ne révèle aucune adénopathie, ni lésions macroscopiques.

2^e Cobaye : 5 mai 1937 : Poids 250 grammes.

Inoculation dans le testicule gauche avec 1/2 centimètre cube de culture du 14 avril, repiquée le 27 avril (dilution de la masse de la 2^e culture 1/120^e).

Signes de souffrance les jours suivants.

10 mai : poids, 240 grammes.

Intradermo-réaction de FREI le même jour.

12 mai : positive faible persistant 5 jours. De même avec antigène de culture au 1/30^e.

Le testicule est dur, fixé à l'orifice inguinal.

14 mai : Poids toujours diminué, 240 grammes.

17 mai : testicule très dur, fixé, peu diminué de volume

20 mai : Intradermo-réaction faite 2 jours avant est fortement positive.

22 mai : elle est très infiltrée avec nécrose superficielle.

3^e Cobaye : 6 mai 1937 : Poids 210 grammes.

Inoculé avec du pus un peu sanglant, prélevé dans un ganglion le 17 avril et conservé à la glacière pendant 19 jours : 1/2 centimètre cube dans le testicule gauche et 1/2 centimètre cube intra-péritonéal.

Pas de signes de souffrance, poids en progression les jours suivants, testicule un peu diminué de volume, de consistance à peine augmentée :

10 mai : poids 225 grammes.

Intradermo-réaction de FREI légèrement positive. Intradermo avec antigène de culture, légèrement positive 2 jours après, mais plus érythémateuse, qu'infiltrée.

Une nouvelle intradermo-réaction de FREI faite le 18 mai s'est révélée positive par la suite, peu infiltrée.

22 mai : poids toujours en progression : 260 grammes. Le testicule gauche est diminué de volume.

26 mai : poids, 300 grammes.

4^e Cobaye : 6 mai 1937 : Poids, 270 grammes.

Injection de 1 centimètre cube 1/2 dans le testicule gauche et de 1 centimètre cube 1/2 dans le péritoine d'un mélange chauffé à 60° pendant 1 heure, à parties égales, de pus gardé à la glacière et de culture B.

Les jours suivants augmentation rapide du poids.

10 mai : poids, 295 grammes.

20 mai : poids, 320 grammes.

Testicule un peu diminué de volume, sans autre signe.

Une intradermo-réaction de FREI s'est montrée fortement positive, une autre avec antigène de culture encore plus accusée.

Une nouvelle intradermo-réaction de FREI faite le 18 mai a été également très fortement positive.

26 mai : poids: 350 grammes.

5^e Cobaye : 13 mai 1937 : Poids, 220 grammes.

Inoculé dans le testicule gauche avec 1/2 centimètre cube de culture (non citée précédemment) obtenue avec 1 centimètre cube de plasma transsudé d'une culture du 14 avril ; dans 10 centimètres cubes de culture neuve (1/300^e), cette 2^e culture a été repiqué le 1^{er} mai à raison de 4 centimètres

cubes pour 8 centimètres cubes du nouveau milieu (dilution 1/900^e). Le poids est resté stationnaire pendant 8 jours, l'intradermo-réaction de FREI est légèrement positive.

22 mai : Poids un peu augmenté, 235 grammes. Testicule dur et adhérent au scrotum, au point d'inoculation. Réaction de FREI positive faible.

6^e Cobaye : 14 mai 1937 : Poids 290 grammes.

Dans le testicule gauche, inoculation de 1 centimètre cube de coagulum peu dense de la culture E.. filtrat du 5 mai 1937.

Dans le testicule droit, même quantité injectée.

Réaction de FREI positive le 20 mai 1937.

22 mai : a maigri : poids, 280 grammes.

Testicule un peu diminué.

Réaction de FREI nette.

7^e Cobaye : 15 mai 1937 : Poids, 200 grammes.

Injection de 1/2 centimètre cube dans le testicule gauche d'une culture de pus recueilli le 17 avril conservé à la glacière jusqu'au 5 mai, mis en culture ce jour-là, en testicule de cobaye (cult. C).

17 mai : testicule dur et fixé à l'anneau inguinal. Réaction de FREI positive faible.

22 mai : poids à peu près stationnaire 205 grammes.

Réaction de FREI renouvelée, plus positive que précédemment.

8^e Cobaye : 15 mai 1937 : Poids, 190 grammes.

Injection de 1/2 en

Injection de 1/2 centimètre cube dans le testicule gauche de la culture d'une partie du testicule du 1^{er} cobaye, prélevé le 8 avril (23 jours après l'inoculation) et mis en culture le jour du prélèvement.

Réaction de FRET, positive le 20 mai.

22 mai : Poids augmenté, 220 grammes.

Testicule un peu dur.

Réaction de FREI positive.

(Notons la pousse peu importante de la culture E., raison déjà signalée).

9^e Cobaye : 17 mai 1937 : Poids, 820 grammes (gros cobaye adulte).

Injection de 1 centimètre cube 1/2 dans le testicule gauche de culture du pus du 15 avril (gardé à la glacière) mis en culture le 5 mai (culture C).

20 mai : Testicule dur, surtout vers le pôle inguinal où il commence à adhérer, doublé de volume.

Réaction de FREI du 18 mai : très positive, infiltrée, large de plus de 1 centimètre, comparable à une intradermo-réaction chez l'homme.

22 mai : amaigrissement appréciable : poids, 770 grammes.

23 mai : 760 grammes.

Consistance dur du testicule encore augmentée.

Réaction de FREI du 18 mai, très positive.

Large papule de plus de 1 millimètre, infiltrée.

Réaction d'antigène de culture au 1/3 encore plus nette.

10^e Cobaye : 19 mai 1937 : poids, 270 grammes.

Inoculation dans le testicule gauche de 1/2 centimètre cube de culture en embryons de cobaye datant du 22 avril (culture H. pousse faible).

2 centimètres cubes également injectées par voie sous-cutanée à la face interne de la cuisse droite.

22 mai : poids, 260 grammes.

Testicule dur un peu augmenté de volume.

23 mai : réaction de FREI, positive faible.

Nous indiquons la façon dont furent faites les intradermo-réactions, assez difficiles à réaliser, chez l'animal.

Il est nécessaire, de choisir une plage blanche du pelage, soigneusement épilée.

La peau offre un obstacle à l'entrée de l'aiguille fine, l'injection est beaucoup moins facile à pratiquer correctement que chez l'homme, et il ne faut pas s'attendre à constater des réactions aussi intenses, que chez l'homme en état d'allergie ; elles sont le plus souvent de beaucoup inférieures malgré une dose injectée sensiblement égale.

Nous avons essayé successivement plusieurs régions.

L'épiderme de l'abdomen offre assez peu de résistance, mais la petite quantité de liquide injecté diffuse sans former une petite papule nette et dure.

La peau de la face externe de la cuisse, est assez commode, en raison de la traction qu'on peut exercer sur une patte, pour la tendre, mais l'épiderme est résistant.

Nous nous sommes arrêtés à la région du dos. Avec une aiguille à intradermo-réaction on peut, ainsi, obtenir la petite boule d'œdème, témoin de l'injection faite correctement.

La persistance de l'infiltration du derme après intradermo-réaction positive, est particulièrement bien perceptible pendant les jours qui suivent sa régression, non par le pincement de la peau, mais en se servant de la pulpe du doigt passée légèrement sur l'épiderme.

Des intradermo furent faites avec des cobayes témoins : Soit avec des cobayes sains, ou inoculés antérieurement avec des produits pathologiques divers, liquide pleural, crachats, et aussi avec un cobaye tuberculeux (vérification à l'autopsie 10 jours plus tard).

Toutes les réponses furent *négatives*, sauf pour une mère allaitant 3 petits qui donne une petite papule de 4 millimètres de diamètre persistant 3 jours avec l'antigène de FREI et l'antigène de culture.

Toutefois, il est possible qu'une injection à dose forte, avec dilacération de l'épiderme, produise des phénomènes réactionnels, en imposant pour un phénomène allergique.

C'est ainsi que WASSEN (*Soc. Biol.*, 1934) dit avoir obtenu avec un produit non inactivé, il est vrai, (virus du cerveau de souris blanche) une papule spécifique, sans autre lésion macroscopiquement décelable, à la suite d'injection intradermique.

D'autre part, chez les cobayes inoculés, une injection témoin était faite, avec du liquide transsudé d'une culture de tissus de testicule de cobaye en plasma humain, datant du 4 avril, cette injection témoin resta également négative.

CHAPITRE IV

EXAMEN CRITIQUE DES RÉSULTATS OBSERVÉS

Il s'agit de savoir, si une multiplication du virus a lieu en culture des tissus, et si de ce fait, celle-ci conserve et accroît le pouvoir antigénique et infectieux du produit virulent ensemencé.

Notons, de suite, que la dilution de 1/30^e donnée pour le liquide transsudé de la culture A, indique une dilution très au-dessous de la réalité.

Une réaction positive avec une dilution au 1/30^e d'un bon antigène serait d'ailleurs tout à fait normale (comme nous l'avons vérifié). De la réalité d'une dilution beaucoup plus élevée, nous en donnons comme preuve, la réponse obtenue par le même transsudat de la culture (C) avec pus recueilli le 17 avril et gardé 18 jours à la glacière et mis en culture le 5 mai.

La valeur antigénique de ces pus était initialement la même, comme nous l'avons constaté sur le malade S...

Aucune réponse le 9 mai, à l'intradermo-réaction

Van Quæthem.

du liquide transsudé de cette culture C (ce liquide ayant abandonné une infime partie de ce qui représente une action antigénique) ; alors que celui de la culture A, pus initialement frais le jour de la mise en culture, donnait une réponse nettement positive après 6 jours d'étuve à 37°.

Par la suite la culture C, se montra active.

Le liquide de la culture A était donc de dilution de beaucoup supérieure au mélange 1/30^e, et la réponse positive ce qui semble traduire des phénomènes d'accroissement du pouvoir antigénique pendant le séjour, en culture, à l'étuve.

Sans doute, convient-il, de raisonner sur des dilutions précises et celles fournies par le matériel prélevé dans la masse de la culture répondrait à ce désir.

On s'est servi, d'abord, d'un produit liquide transsudé pour éviter d'altérer le milieu de culture. C'est là, d'ailleurs, un procédé qui par sa commodité, de prélèvement et d'injection vaut d'être retenu.

Il apparaît, également, qu'il eût été plus logique de partir d'une première culture avec des repiquages représentant des dilutions successives, par rapport aux proportions initiales.

Les modalités de cultures pratiquées à partir du 5 mai, semblent traduire une difficulté accrue à plair.

En réalité, un accident nous priva de deux des premières cultures initiales, et le 5 mai on se servit pour l'ensemencement, d'un transsudat de culture antérieurement recueilli et conservé (cult. D) d'un

filtrat sur bougie CHAMBERLAND L₃ d'une culture (A) infectée par un staphylocoque blanc, et du pus conservé 18 jours à la glacière, qui devait nous fournir une intéressante contre-épreuve relatée plus haut, et également révélée par les inoculations des animaux n^o 7 et n^o 9.

Nous avons déjà noté les résultats de ces intra-dermo-réactions :

En particulier, la valeur de la réaction antigénique venant du transsudat du ballon A, nettement marquée, et persistant 5 jours.

La masse de la culture C (en dehors des zones de pus non prélevées) a donné un antigène actif.

L'infiltration de la papule réactionnelle s'est même accentuée dans la période, au-delà de 8 jours après l'injection.

Pourtant un premier essai avec cette culture récente (transsudat) aurait pu faire douter de sa valeur à venir.

Nous ne pouvons pas dire, si les produits extraits des cultures conservent longtemps leur pouvoir d'antigènes.

On peut se demander aussi, si le passage sur cellules étrangères leur fait subir des modifications.

Beaucoup d'auteurs (E. de GREGORIO et J. MURUA, en particulier) notent que l'antigène simien donne des réactions qui atteignent vite leur maximum d'intensité, mais sont de courte durée, l'érythème étant plus marqué que l'infiltration.

M. Georges LÉVY, avec M. SÉZARY, ont fait récemment remarquer, la sensibilité plus grande de l'antigène humain (*Soc. de Dermat. et syphiligr.*, mai 1937).

La spécificité de l'intradermo-réaction reste pourtant entière dans la majorité des cas.

Peut-être y-a-t-il là un phénomène dû aussi bien à la quantité qu'à la qualité.

Le résultat de l'intradermo-réaction de la culture C tend à nous rassurer, à la fois sur ces deux éventualités.

*
* *

De l'injection chez le cobaye, nous pensons pouvoir retenir d'abord : l'altération de l'état général (perte de poids passagère) les phénomènes nets d'orchite et de périorchite, après injection intratesticulaire, avec testicule dur, fixé à l'orifice inguinal adhérent au scrotum et aussi la réponse plus forte obtenue avec l'intradermo-réaction d'antigène de culture, malgré sa dilution.

Nous ne pouvons encore interpréter, ce dernier fait, suivant une adaptation du virus, mais il est attachant et demande des recherches ultérieures, car il se constate aussi chez l'animal inoculé sans passage par la culture des tissus.

L'atteinte de l'état général n'avait pas été signalée. Cette constatation banale a pourtant son importance, par la preuve d'une infection vraie, peut-être septicémique.

L'animal inoculé avec de fortes doses de produits chauffés à 60° n'a rien présenté d'analogue.

Par contre, nous n'avons pas constaté d'atteinte des ganglions.

Les phénomènes d'orchite et de périorchite, ont la valeur de signes faciles à percevoir, au moins aussi fidèles que les lésions histologiques.

Des cobayes injectés dans le testicule, au laboratoire de Bactériologie dans le courant de l'année 1936, et cette année, avec des cultures de tissus, destinées à d'autres expériences, n'ont jamais présenté cet aspect de testicule dur, rétracté. Celui-ci s'atrophiait pendant 3 semaines environ et reprenait son volume initial.

L'examen anatomopathologique du cobaye n° 1 nous a déçu. Il est vrai, qu'il a été fait 27 jours après l'inoculation. Les signes d'infiltration interstitielle étaient quasi inexistants ; on constatait bien, des altérations de la lignée séminale, désagrégation, desquamation dans la lumière des tubes. Mais il faut éviter d'interpréter ces signes comme des lésions plus ou moins spécifiques.

La régression sertolinienne est causée par des altérations minimales du tube séminifère (simple oblitération, par exemple) et à la suite d'inoculations diverses, ces signes peuvent être faussement interprétés.

D'autre part, l'intradermo-réaction plus ou moins positive fut notée avec tous les cobayes injectés, et ce test est, alors un signe d'imprégnation aussi bien

que d'infection vraie, évolutive, et de ce fait, perd de son intérêt.

Nous ne savons pas, si cet état d'imprégnation ou d'infection subsiste très longtemps, mais disons, de suite, que l'inoculation au cobaye par les méthodes expérimentales envisagées, offre surtout, non un intérêt diagnostique mais biologique.

Il n'est pas nécessaire d'insister sur toute la portée de la connaissance, en particulier, des infections larvées ou latentes, de leur persistance, etc.

Dans l'ensemble, les inoculations au cobaye ont donné lieu à des phénomènes plus démonstratifs, encore, que l'expérimentation sur l'homme.

Il faut, en effet, interpréter, avec prudence, les réponses figurées par l'intensité plus ou moins appréciable d'une réaction cutanée avec infiltration. D'autre part, les sujets fortement allergiques réagissent avec facilité aux doses faibles d'antigènes. Et nous avons présent à l'esprit, le fait rapporté par RAVAUT, de malades atteints ou d'affections chancrelleuses ou de maladie de Nicolas-Favre et qui réagissaient aux deux réactions spécifiques, parce que les seringues utilisées avaient été plusieurs fois bouillies dans le même récipient.

Nous notons spécialement les signes d'infection chez les cobayes, n° 2, n° 5, même n° 6 et surtout n° 9. Celui-ci, gros cobaye injecté avec un pus conservé à la glacière (en réalité température, peu basse 6 à 8°) avant culture et qui dans un essai antérieur avec l'animal n° 3 n'avait donné aucun résultat.

Quatre jours après l'inoculation, les signes d'orchite sont manifestes et le cobaye maigrit de 50 grammes en 4 jours.

Le testicule du cobaye n° 1, contrairement à l'opinion a donné des intradermo-réactions, assez fortes, après 3 jours de passage en culture, quoique les lésions histologiques, comme nous l'avons dit plus haut, étaient peu appréciables.

Peut-être le passage a compté dans ce résultat.

Les complexes phénomènes de défense organique, n'interviennent plus *in vitro*, et une multiplication cellulaire active offre un nouveau terrain, presque neuf, à la multiplication de l'ultra-virus.

*
* *

La technique des cultures est en principe, de grande importance.

Elle peut, sans doute, être améliorée. En particulier, il y aurait avantage, à assurer une meilleure répartition du matériel virulent dans la culture. Dans les essais cités, celui-ci se présentait sous forme de grumeaux denses avec de larges espaces libres dans le coagulum. Une émulsion, en eau physiologique, dans un flacon avec des perles de verre réaliserait la condition désirée.

Le milieu doit être assez souvent renouvelé. Les cellules ont montré, en effet, des dégénérescences plus nombreuses et plus rapides qu'en milieu normal.

Il n'y a, sans doute, pas intérêt à réaliser la culture

dans un plasma autre que le plasma humain. Le sérum normal ne possédant pas de pouvoir virulicide (LEVADITI).

Enfin, la technique peut-elle être simplifiée ?

Celle utilisée par TAMURA est des plus simples. Elle consiste simplement dans l'emploi du milieu de MANTLAND (rein ou testicule broyé en liquide de Tyrode).

Elle a, en outre, l'avantage (puisque liquide) de se prêter à une mesure, commode des dilutions successives.

D'après TAMURA, la valeur antigénique des grandes dilutions a été constatée (23 sous cultures).

Le phénomène cité, le plus remarquable, est celui d'un trouble dans le liquide qui surnage le tissu en culture, et qui d'après TAMURA, traduit la pousse de l'agent infectieux.

L'inoculation dans le « groin » du cobaye a aussi donné des résultats, très nets, sous forme de réactions ganglionnaires avec adhérence de la peau aux glandes affectées.

Ces expériences sont des plus intéressantes et ont l'avantage de la simplicité. Elles méritent, en tout cas d'être retenues.

*
* * *

Toutefois, dans la culture des virus filtrants, il n'est pas, en principe, superflu de s'adresser au milieu le plus favorable pour la culture tissulaire.

Le seul, actuellement, qui répond aux conditions de pousse prolongée, est le milieu plasma, suc em-

bryonnaire, suivant la méthode initiale de CARREL.

Le milieu de MAITLAND permet la fixation du virus sur la cellule restée vivante, pour un temps court. Il a donné d'excellents résultats dans la culture du virus vaccinal, mais de nombreux repiquages en milieu neuf, à de courts intervalles, sont, le plus souvent, nécessaires.

D'autre part, il ne faut pas oublier, que les ultravirus, si étroitement adaptés à la nécessité du support vivant, exigent, avant tout, la cellule en état de division active, de mitoses répétées.

Une masse suffisante de plasma permet une culture prolongée, sans nombreux repiquages.

Les procédés de « micro-cultures » en goutte pendante, en petite chambre humide, dans un milieu restant peu longtemps nutritif, paraissent bien peu adaptés aux conditions bactériologiques préalablement exposées.

Sans doute, faut-il toujours compter dans ces recherches avec la virulence initiale, souvent très variable, du produit à étudier.

C'est là encore, une des difficultés qui surgissent constamment, sur cette route de la poursuite entraînante de l'invisible.

Mais nous saisissons, parfois, dans ses effets morbides, la présence de cet invisible, dont la nature vivante même, est mise en doute.

Et les médecins, cliniciens ou chercheurs de laboratoire, hors du terrain des discussions métaphysiques, et penchés sur les désordres pathologiques

qu'ils ont la mission de combattre, ne peuvent logiquement, qu'assimiler à la manifestation d'un agent infectieux, animé, celle des ultra-virus, traduisant leur virulence, par des effets si proches de ceux observés avec les bactéries pathogènes qui n'échappent pas à notre vue.

CONCLUSIONS

1^o D'après les examens que nous avons faits, avec la réaction de FREI, et les constatations cliniques, la maladie de Nicolas-Favre, existe dans les troupes Nord-Africaines, avec une fréquence non négligeable, et plus grande chez les indigènes Marocains (2,2 %) que chez les indigènes Algériens (1,1 %).

La fréquence indiquée est très inférieure à celles des autres affections vénériennes chez les sujets examinés, ce qui écarte, en partie, la crainte d'un danger venant des apports de l'Afrique du Nord.

2^o La maladie de Nicolas-Favre est souvent confondue avec la chancrelle, très fréquente chez ces sujets. Mais l'évolution vers la guérison, sans séquelles et sans thérapeutique appropriée, est possible et semble plus fréquente que chez les Européens.

3^o Des essais de culture de l'ultra-virus de la maladie de Nicolas-Favre furent faits sur culture des tissus, avec coagulum fibrineux de plasma humain, testicule de cobaye et suc embryonnaire de poulet.

Les produits extraits de ces cultures et répondant

à des dilutions très supérieures au 1/30 (basées sur les proportions initiales des produits « in vitro ») ont donné des intradermo-réactions, positives et durables, chez des malades atteints de maladie de Nicolas-Favre.

Dans l'état actuel des recherches, l'intradermo-réaction, d'après le procédé de FREI, reste un moyen de diagnostic dont la spécificité et la fidélité sont les plus certaines.

4° L'inoculation intratesticulaire au cobaye de pus virulent frais, ou de pus après séjour en culture de tissus et repiquages, provoquent une altération de l'état général (perte de poids) et des signes d'orchite et de périorchite. Ces atteintes ne sont pas obtenues avec des doses plus élevées, des mêmes produits chauffés à 60°.

5° L'intradermo-réaction de FREI faite chez le cobaye infecté est positive, mais cette réponse apparaît aussi, à un degré moindre, chez l'animal ayant reçu une injection de produits inactivés par la chaleur.

L'intradermo réaction avec antigène extrait des cultures est, d'une façon générale, plus marquée chez les animaux éprouvés.

6° Du pus virulent, conservé en ampoule scellée, 18 jours à 6-8°, avait perdu apparemment son pouvoir infectant, cherché par injection intratesticulaire chez

le cobaye. Après passage en cultures, 10 et 12 jours, il provoque un amaigrissement et des phénomènes d'orchite et de périorchite qui paraissent révéler une virulence retrouvée ou une multiplication de l'ultra-virus mis en culture tissulaire.

VU : *Le Doyen,* VU : *Le Président de la Thèse,*
ROUSSY. GOUGEROT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ADVIER et RIOU. — Bubon pesteux et Lymphogranulomatose inguinale subaiguë (*Soc. Path. Exot.*, 10 janvier 1934).
- AMVYL, DAVIES, KING et FINDLAY. — Lymphogranulome inguinal with observations on the primary lesion (*Th. Lancet*, 5 août 1933).
- BABONNEIX, TOURAINE, LAFONT L.. — 100 I. D. de Frei pratiquées chez l'enfant (*Bull. Soc. F. Derm. Syph.* 9 mai 1935).
- BENSAUDE et LAMBLING. — Congrès de Chirurgie, Paris, octobre 1934.
- Discussion sur l'étiologie et le traitement du rétrécissement fibreux du rectum y compris la lymphogranulomatose inguinale. (*Proceeds of the Roy. Soc. of Médec.*, vol. 29, septembre 1936).
- BOCAGE, LEPINE, CHEVE. — Présence du virus de la M. N. F. dans une folliculite suppurée du prépuce (*Soc. F. de Derm. Symp.* 12 novembre 1936).
- BRUMPT. — La lymphogranulomatose inguinale doit être nommée bubon climatique (*Bull. Ac. Méd.*, 5 février 1935).
- BIZZOZERO E. et MIDANA A. — De la transmission de la M. N. F. aux cobayes (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, Lyon 21 juin 1935, n° 7, juillet 1935, page 1484).
- BRAULT J. — Note à propos des bubons climatériques (*Bull. Soc. Chir.* 1907).
- RENATO de BLASIO. — Sur l'aspécificité de la réaction de Frei. La réaction chez les tuberculeux (*Bull. S. F. Derm.*, n° 2, février 1936).
- CAMINOPETROS (J.). — Réceptivité du lapin et du cobaye au virus de la lymphogranulomatose inguinale (*Soc. Path. Exot.*, 15 juillet 1934).

- CANTLIE. — Climatic Bubo Brit. Med. Journ., 26 septembre 1896.
- CACHERA (R.). — Les données sur la maladie de N. F. (*Rev. Méd. Franc.*, janvier 1936).
- CARNOT, CACHERA, MALLARMÉ. — Maladie de Nicolas-Favre et érythème noueux (*Soc. Méd. Hop.*, 26 juin 1936).
- CHEVALIER et FIERHER. — Intradermo-réaction de Frei (*Rev. F. Derm., Vénér.*, 2 février 1934).
- CHEVALIER, LÉVY-BRUHL MORICARD (R.). ALQUIER. (P.). — (*Bull. Soc. F. Derm. et Syph.*, 1931 t. XXXVIII, p. 652).
- CHEVALIER, BERNARD (J.). — Variations de la virulence expérimentale de la poradénite chez l'homme (*Bull. Soc. F. Derm. et Syph.*, 1932, t. XXXIX p. 763).
- CHEVALIER (P.). — Transmission aux animaux de la M. N. F. (2^e Congrès International de Path. comparée, Paris, octobre 1931).
- CLÉMENT SIMON, BRALEZ et MINCK. — 50 réactions de Frei chez 50 femmes prises au hasard (*Bull. Soc. F. de Derm.*, 10 janvier 1935).
- CLÉMENT SIMON. — *Bull. Soc. F. de Derm.*, mai 1932.
- Lettres à un médecin praticien (*Bull. Méd.*, février 1930).
- CRÉANCIER (M.). — Diagnostic général des ulcérations génitales, plus particulièrement au Maroc. (*Archives de Médecine et de pharmacie militaires*, t. C, n^o 6, juin 1934).
- CURTH. — Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose inguinale (*Mediz. Klin.*, n^o 32, 7 août 1931).
- DARIER. — Sur la mal. de N. F. (*Bull. Ac. Méd.* 1935, 12 février p. 210).
- DIND. — Third French Dermatological Congress Bruxelles, juillet 1926.
- DARRÉ et DUMAS. — Sur l'étiologie de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë à foyers purulents intraganglionnaires (*C. R. Soc. Biol.*, 1921, t. LXXXIV, p. 923).
- DURAND. (J.), NICOLAS-FAVRE (M.). — Lymphogranulomatose inguinale subaiguë d'origine génitale probable peut-être vénérienne (*Soc. Méd. des Hop. de Paris*, séance du 31 janvier 1913, t. XXXV, p. 274).

- DUREL. — Sur 32 I. D. de Frei chez l'enfant (*Bull. Soc. F. de Derm.*, et *Syph*, mai 1935).
- La maladie de N. F. (*Hygiène Sociale*, n° 135, février 1935).
- DEWOLF et CLEVE. — Sur 1.102 réactions de Frei à l'antigène phéniqué (*Journ. of the Am. Med. Assoc*, V. 99, n° 13, septembre 1932).
- DESTEFANO et VACAREZZA. — Le traitement de la poradénite inguinale par les sels d'antimoine (*Semana Médica*, t. II, p. 1013-1015, 1925).
- DELBET (P.), BEAUVY, MENEGAUX. — Vaccination des poradénites (*Bull. Ac. Méd*, 1923, n° 37).
- ESSCHER, CHASSAGLIAN. — Présenté par M. Levaditi). Premiers résultats d'une expérimentation au Levant du test cutané de Frei (*Bull. Ac. Méd.*, 21 avril 1936).
- FREI. — Eine neue haute réaktion bei Lymphogranuloma inguinale (*Klin. Woch*, 1925, Bd. 4, p. 2.148).
- Beitrag zur Spezifität der Lymphogranuloma inguinale Réaktion (*Klin. Woch*, 1927, Bd. 6, p. 2042).
- FREI, HOFFMANN. — Experimentelles und klinische zum Lymphogranuloma inguinale (*Arch. F. Derm. u. Syph.*, 1927, V. 153, p. 179).
- FREI et A. KOPPEL. — *Zentr. Bl. F. Hautkrankh*, kh. 28, p. 409, 1928.
- FREI. — Zur Praxis der Lymphogranuloma inguinale Réaktion (*Klin. Woch*, XI, p. 512, mars 1932).
- *Klin. Woch.*, t. VIII, 1928, p. 2038.
- FINDLAY. — Expériment ou the transmission of the virus of Climatic bubo to animals (*Trans. Roy. Soc. Trop. Méd*, 1933, vol. 27, p. 35).
- FRANCHI. — Sur un cas de paramérite provoquée par le virus de la poradénite inguinale (*Giornale Ital. di Derm. e Sifil*, t. LXIX fasc. 6, décembre 1934, p. 2003).
- FLANDIN (Ch.), et TURIAF. (J.). — Thérapeutique de la M. N. F., par les inject. i, v. d'antigène lymphogranulomateux (*Bull. Soc. F., Derm. Syph.*, n° 2, février 1936).
- Hémoréaction de Ravaut dans la M. N. F.
- Technique et valeur de la réaction de Frei dans la M. N. F. (même référence que précédemment).

- FLANDIN, RABEAU, TURIAF. — (*Bull. Soc. Derm. Syph.*, février 193, p. 3125).
- Technique et valeur de la réaction de Frei dans la M. N. F. Statistique portant sur 400 malades et 1.500 intradermo-réaction.
- FLANDIN. — Valeur de la réaction de Frei P. M., 1935, n° 24, p. 474.
- GATÉ. — *Thèse de Lyon*, 1913.
- GATELLIER et WEISS. — Congrès de chirurgie, 1934.
- GAY PRIETO. (J. A.). — Contribution a l'estudio de la linfogranulomatosis inguinal subagudo o ulcera adenogena de Nicolas-FANTE (*Acta Dermosifil.*, décembre 1927, janvier 1928).
- Zur behandlung der Lymphogranulomatosis inguinalis mit, spezifischem antigen (*Derm. Woch.*, 1932, Bd. 29, p. 1056).
- GOTTLIEB. — Neutralisation du virus par le sérum des malades en voie de guérison. Méth. de contrôle de la réaction de Frei (*C. R., Soc. Biol.*, 1932, t. III, p. 141).
- GRACE et SUSKIND. — *Proceeds Soc. Exp. Biol., and Med.*, 1934, t. XXXII, p. 71).
- Emploi de l'antigène standardisé du cerveau de souris pour la réaction de Frei (*The Journal of the Am. Medic. Ass.*, octobre 1936, p. 1359).
- DE GREGORIO et J. MURUA. — *Ann. de Dermat. et syph.*, n° 6, 1932. Contribution à l'étude de l'allergie dans la lymphogranulomatose inguinale subaiguë (I. D., Frei). 9^e Congrès Internat. de Derm. et syph. Budapest, septembre 1935, (*Ann., Mal., Vener.*, n° 10, p. 727).
- GRENIERBOLEY (J.). — Sur le traitement de la M. N. F. par l'anthiomaline (*Bull. Soc. Med. Chir. de l'Indochine*, octobre 1935, p. 1025).
- GRAY et YIELS. — Lymphogranulomatose inguinale parmi les chinois (*The Chinese Medic. Journ.*, juillet 1934, p. 667).
- GOUGEROT et COHEN. — Étude de L. I. D. de Frei sur quelques malades (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, mai 1931, p. 763).
- GOUGEROT (H.) et CARTAUD (A.). — Classification des syndromes éléphantiasiques recto-ano-génitaux (*Mal. vénér.*, n° 3, mars 1934, p. 161).
- GOUGEROT et CARTAUD. — Syndrome d'éléphantiasis recto-ano-

- génital abcédé et fistuleux avec nodules véritable gomme de N. F. (*Bull. Soc. Derm. Syph.*, 1935).
- GOUGEROT et COHEN. — Adénite à gros abcès avec réaction de Frei positive (*Bull. Soc. F. Derm.*, juillet 1934).
- HAM VON et d'AUNOY (R.). — Infectivité du L. C. R. dans la Lymphogranulomatosé inguinale (*The Journ. of the Am. Méd. Ass.*, vol. 106, n° 19 mai 1936, p. 1642).
- HELLERSTRÖM. — Ueber lymphogranuloma inguinale und dessen Vorkommen in Stockholm (*Acta Soc. Médic., Suecanae* 1927).
- I. D. réaction dans lymphogranulomatosé inguinale (*C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1168).
- HELLERSTROM et WASSEN (E.). — VII^e Congrès International de Dermatologie et Syph. Copenhague, août 1930. Meningo enzephalitische Veränderungen bei Affen nach intracerebraler Impfung mit lymphogranuloma inguinale.
- HELLERSTROM. — Zür Kenntnis der Haute allergie beim lymphogranulome inguinale (*Klin. Woch.*, n° 13, 28 mars 1931).
- Strumose bubonen verschiedener. Ätiologie (*Acta Dermat. Vener.* vol. XII, fasc. 3, août 1931).
- HELLERSTROM (E.), WASSEN. — Expérimentelle Untersuchungen über lymphogranuloma inguinale (*Derm. Zeitsch.*, 1931, Bd. 61, p. 395).
- Epidemiology and etiology of lymphogranuloma inguinale 1934, Masson.
- Lymphogranulomatosé inguinale en Suède, sa fréquence imp. Sociale et prophylaxie (*Off. Int. d'Hyg. Publ.*, n° 3, mars 1935).
- HISSARD-LECHEVALLIER. — M. N. F. adénopathie inguino-abdominale arthrite de la hanche, du genou homolatérales g. (*Soc. F. Derm. et Syph.*, 9 juillet 1936).
- JAME (M.), AUJALEU (E.) PASSA (J.). — La maladie de Nicolas-Favre (*Archives de Médecine et de pharmacie militaires*, janv. 1934).
- JAME (L.) AUJALEU (E.). — A propos de la M. N. F. Considérations épidémiologiques (*Rev. Méd. Française*, octobre 1935).
- JONESCO MIHAESTI et LONGHIN (S.). — Fréquence de la M. N. F. à Bucarest (*Off. Int. d'Hyg. Publique*, n° 3, mars 1935).
- JONESCO MIHAESTI, TUPA (A.) etc., — Sur la Lymphogranulomatosé expérimentale du Singe (virus de N. F.) (*Bull. Ac. Méd.* 1933 t. CX, p. 88).

- JONESCO MIHAIESI WIESNER (B.). — Recherches expérimentales sur la lymphogranulomatose inguinale en Roumanie (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 481).
- JERSILD (O.). — Intradermal réaction in chandroïd and inguinal lymphogranuloma with special regard to etiology of so called anorectal syphiloma (*Ann. Derm et Syph.*, juin 1930).
- JAUSION. — Essai de traitement de la M. N. F. par l'antigène de Frei (*Bull. Soc. F. Derm. Syph.*, n° 2, février 1936).
- KITCHEWATZ. — Spécificité des réactions allergiques de la M. N. F. (*Bull. Soc. F. Dermo.*, juillet 1933).
- KOCH (F.). — Experimentelle Untersuchungen über das Lymphogranuloma inguinale (*Derm. Zeitsch.*, janvier 1933, p. 207).
- KURT MEYER, ROSENFELD (H.) ANDERS (H. E.). — *Klin Wochens.*, 5 septembre 1934, n° 36, p. 1653.
- LAFONT. — L' I. D. de Frei chez l'enfant (*Thèse Paris*, 1935).
- LEVADITI (C.) RAVAUT (P.) LEPINE (P.) SCHOEN (R.). — Rech. expérimentales sur l'étiologie et la pathogénie de la M. N. F. (*Bull. Ac. Méd.*, 17 nov, 1931, t. CVI, n° 36).
- LEVADITI (C.) MARIE (A.) LEPINE (P.). — Conservation de la virulence du virus lymphogranulomateux (inoc. d'antigène Simien à un P. G. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 1496).
- LEVADITI (C.) RAVAUT (P.) LEPINE (P.) CACHERA (R.). — Propriétés virulicides du sérum des sujets de la M. N. F. (*Bull. Ac. Méd.*, 1932, t. CVII, p. 110).
- LEVADITI (C.) RAVAUT (P.) LEPINE (P.) SCHOEN (R.). — (Revue générale des travaux antérieurs de ces auteurs.) Étude étiologique et pathogénique de la M. N. F. (Lymphogranulomatose inguinale subaiguë, ulcère vénérien adénogène, poradenolymphites) (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1932, t. XLVIII, p. 27 et seq.)
- LEVADITI (C.) RAVAUT (P.) SCHOEN (R.). — Propr. virulicides du sérum des sujets atteints de lymphogranulomatose. Utilis. de la souris comme animal test (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CIX, p. 1267).
- LEVADITI (C.) RAVAUT (P.) VAISMAN (A.) SCHOEN (R.). — Réceptivité du chat à l'égard du virus lymphogranulomateux ; Neuro infection auto-stérilisable (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXII, p. 48).

- LEVADITI (C.) RAVAUT (P.) LEVADITI (Jean). — Essais d'adaptation du virus lymphogranulomateux au testicule et au névraxe du lapin (*C. R. Soc. Biol.* 1933, t. CXIII, p. 1672).
- LEVADITI (C.) RAVAUT (P.) LEVADITI (Jean). — Essais d'adaptation du virus lymphogranulomateux au testicule et au névraxe du cobaye (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 293).
- LEVADITI (C.) RAVAUT (P.) SCHOEN (R.) LEVADITI (Jean). — Entretien du virus lymphogranulomateux par des passages névraux chez la souris (*C. R. Soc. Biol.* 1933 t. CXIV, p. 499).
- LEVADITI (C.) MOLLARET (P.), REINIÉ (L.). — Identité étiologique entre la maladie N. F. et certaines anorectites ou rectocolites végétantes : Etude expérimentale (*Bull. Ac. Med.* 1935, t. CXIII, n° 14, p. 439).
- LEVADITI (C.) DUREL (P.) REINIÉ (L.). — Valeur diagnostique des antigènes de Frei d'origine simienne (*Bull. Soc. de Derm. et Syph.*, n° 8, nov. 1935).
- LEVADITI (Jean) REINIÉ (L.). — Inoculation dans la rate du singe du virus de la lymphogranulomatose (*C. R. Soc. Biol.* 1934, t. CXV, p. 956).
- LEVADITI. — Lymphogranulomatose expérimentale chez la souris (*Soc. Biol.*, 12 janvier 1935).
- LEVADITI, BASCH, BOLLACK, DESVIGNES. — Conjonctivite avec adénopathie due au virus de la M. N. F. (Lymphogranulomatose oculaire) S. F. (*Derm. et Syph.*, 11 juin 1936).
- LEVADITI (C.) SCHOEN (R.) REINIÉ (L.). — Reproduction expérimentale de la conjonctivite lymphogranulomatose chez le chimpanzé (*Ac. Sc.*, 26 octobre 1936).
- LEVADITI (C.) SCHOEN (R.). — Hydrocéphalie expérimentale chez la souris avec ultra-virus N. F. (*C. R. Soc. Biol.* 27 juin 1936).
- LEVADITI (Jean C.). — La maladie de Nicolas-Favre expérimentale (*Thèse Paris*, 1936).
- LAEDERICH, LEVADITI, MAMOU et BEAUCHESNE. — Rétrécissement inflammatoire du rectum, forme aberrante de la M. N. F. Inoculation au singe positive (*Bull. et Num. Soc. Méd. des Hôp., Paris*, 24 juin 1932).

- LE GAC, ESPLAN, RARIVOSAN. — Note sur la Lymphogranulomatosé subaiguë à Diego Suarez (*Soc. Path. Exotique*, 14 octobre 1936).
- MAITLAND, LAING, LYTH. — (*Journ. of exper. Pathol.*, 1932, t. XIII, p. 90).
- MANSON (P.). — Tropical diseases 1919 : Climatic Bubo.
- MIYAGAWA, MITAMURA (T.), YAOI (H.) ISHII (N.) OVANISKI (J.). — (*Japanese journ. of Exp. Med*, 1935, vol. 13, n° 3).
- MARGAROT, RIMBAUD (J.). — Traitement de la M. N. F. par injections intradermiques d'antigène simien (*Soc. Méd. et de Biol. de Montpellier*, février 1937).
- MAY (José). — La maladie de N. F. (*Bull. de la Soc. de Cirurgie de Montevideo*, n° 10, 15 novembre 1933).
- MAISLER (A.). — Les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux au cours de la M. N. F., *Thèse*, Paris, 1933.
- NICOLAS-FAVRE et LEBŒUF. — Les recherches expérimentales ont-elles éclairée l'étiologie de la M. N. F. (*Journal de Médecine de Lyon*, n° 225, 20 mai 1929).
- NICOLAS. — L'I. D. de Frei dans la M. N. F., (*Journal de Médecine de Lyon*, 1930).
- NICOLAS (J.) FAVRE (M.) LEBŒUF (F.). — Lymphogranulomatosé inguinale. Intradermo-réactions et intradermo-inoculation du produit de raclage du gland (*Bull. Soc. F. Derm. et Syph.* 1931, Bd. 38, p. 105).
- NICOLAS (J.) FAVRE (M.). — Poradénite inguinale, lymphogranulomatosé des ganglions de l'aîne. Quatrième maladie vénérienne. Les localisations du virus poradénique. Étude anatomoclinique. Étiologie Historique (*Journ. Méd. Français*, 1935, t. XXIV, p. 405).
- NICOLAS (J.) FAVRE (M.). — Prophylaxie de la M. N. F. (*Journ. Méd. Français*, déc. 1935, t. XXIV, p. 416).
- NICOLAS (J.) LEBŒUF (F.). — Étude expérimentale de la M. N. F. (*Journ. Méd. Franc.* 1935, t. XXIV, p. 432) résume la plupart des travaux depuis 1925.
- NICOLAU, BANCUI (A.). — Contribution à l'étude de Lymphogranulomatosé inguinale (M. N. F.) (*Ann. de Dermat. et Syph.*, 1932, VII, t. III, p. 332).

- PHYLACTOS. — (*Thèse Lyon*), 1922) : Lymphogranulomatose des ganglions inguinaux. Ulcère vénérien adénogène, ses rapports avec le bubon climatérique.
- Névrauxite expérimentale du Lapin par inoculation intra-cérébrale du virus de la lymphogranulomatose des ganglions inguinaux (*Presse Médic.*, 1935, n° 25, p. 493).
- PHOTINOS (G.), RELIAS (A.). — Quelques remarques sur la réaction de FREI (*Ann. Mal. Vénér.*, 9 sept. 1936).
- PAUTRIER et WEISS. — Sur la valeur de l'intradermo-réaction de FREI (*Bull. Soc. F. de Derm. et Syph.*, 11 mars 1934).
- PERRAULT (M.). — Maladie de Nicolas, Favre (*Progrès médical*, 2 janv. 1937).
- PINARD et FIERHER. — Forme atténuée de la M. N. F. (*Bull. Soc. F. de Derm. et syph.*, déc. 1932).
- RAVAUT (P.), BOULIN, RABEAU. — Sur une variété de poradénolymphite suppurée bénigne à f. septicémique (*Presse Médic.*, 1922, t. XXXXII, p. 453).
- RAVAUT (P.), BOULIN, RABEAU. — Étude sur la poradénolymphite (*Ann. Derm. et Syph.*, 1924, t. V, p. 463).
- RAVAUT (P.), SÉNÈQUE, CACHERA. — Réaction de FREI positive chez une malade atteinte de périmétrite, périsalpingite avec rétrécissement du rectum et fistules périanales (*Bull. Soc. Derm. Syph.*, 1931, p. 450).
- RAVAUT (P.), LEVADITI, LAMBLING et CACHERA. — Présence du virus de la M. N. F. dans les lésions d'un malade atteint d'une rectite ulcéro-végétante (*Bull. Ac. Méd.*, 19 janvier 1932, t. CVII, p. 98).
- RAVAUT, LEVADITI, MAISLER. — La valeur diagnostique et thérapeutique des injections intraveineuses du virus de la M. N. F. d'origine simienne (*Bull. Soc. f. Derm. et Syph.*, 1932, p. 1262).
- RAVAUT. — Etude biologique de la M. N. F. (*Arch. Derm. et Syph. de la Clinique Saint-Louis*, t. V, 1933).
- RAVAUT et CACHERA. — Les acquisitions récentes sur la M. N. F. (*Paris-Médical*, 4 juin 1932).
- RAVAUT et CACHERA (R.). — Bubon chancrelleux et maladie de N. F. (recherches biologiques cliniques et thérapeutiques) (*Ann. de Derm. et syph.*, VII^e série, t. III, n° 2 et 3, févr.-mars 1933).
- RAVAUT (P.). — Les réactions biologiques déterminées chez

- l'homme par le virus de la M. N. F. (*Médecine*, n° 14, oct. 1933).
- REISS. — Une nouvelle intradermo-réaction pour le diagnostic de la M. N. F. Propriétés antigéniques du sérum de la M. N. F. (*Ann. de Derm. et Syph.*, déc. 1934, p. 1908).
- RAPHAEL. — Pathogénie et diagnostic des rétrécissements inflammatoires du rectum dus au virus de la maladie de N. F. (*Thèse Paris*, 1935).
- SABY, LEBŒUF, BOURDON. — Maladie N. F. avec énergie persistante (*Bull. Soc. F. Derm. et Syph.*, juillet 1935).
- SALEUN, CECCALDI, GOURVIL (R.). — Lymphogranulomatosé bénigne à Brazzaville (*Soc. Path. Exotique*, 13 mai 1936).
- SÉNÈQUE. — Maladie de N. F. et rétrécissement du rectum (*Presse Méd.*, 6 janv. 1932).
- SÉZARY et LENÈGRE. — Le diagnostic de la M. N. F. et la réaction de Frei (*Presse Médicale*, n° 100, 14 déc. 1932).
- SÉZARY et LENÈGRE. — Infection mixte syphilo-lympho-granulomateuse (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, juillet 1932).
- SÉZARY et BOLGERT. — Type chancriforme du chancre lymphogranulomateux (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, avril 1935).
- SÉZARY et FACQUET. — Type folliculaire du chancre lymphogranulomateux (*Bull. Soc. Derm. et de Syph.*, janvier 1934).
- SÉZARY et LENÈGRE. — Le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre et l'intradermo-réaction de Frei (*Presse Médic.*, n° 100, 14 déc. 1932, p. 189).
- SÉZARY et LENÈGRE. — Type syphiloïde du chancre lymphogranulomateux (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, sept. 1933).
- SÉZARY et LENÈGRE. — Type chancriforme du chancre lymphogranulomateux (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, nov. 1933).
- SÉZARY et DRAIN. — La fréquence et les formes cliniques du chancre lymphogranulomateux dans la M. N. F. (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, juin 1935).
- SÉZARY et JOSEPH. — Chancre lymphogranulomateux sans bubon (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, mars 1935).
- SÉZARY (A.). — Le chancre lymphogranulomateux (*Presse Médic.*, 2 oct. 1935).
- SÉZARY et FRIEDMANN. — Incubation de la M. N. F. (*Soc. F. Derm. et Syph.*, 12 novembre 1936).

- SÉZARY et SALEMBIEZ (Mlle). — Hydarthrose récidivante et M. N. F. (*Soc. F. Derm. et Syph.*)
- SÉZARY. — Traitement de la M. N. F. par les sels d'antimoine (*Paris Médical*, 7 déc. 1935).
- SÉZARY (A.), BOLGERT (M.). — La posologie de l'anthiomaline (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, avril 1935).
- SÉZARY (A.) et FACQUET (J.). — Traitement de la M. N. F. par un sel d'antimoine trivalent injectables dans les muscles (*Bull. Soc. F. Derm. et Syph.*, mai 1934).
- SÉZARY et LENÈGRE. — L'antimoine dans la maladie de N. F. (*Soc. Derm.*, 7 juillet 1932).
- SÉZARY et FRIEDMANN. — Chancre lymphogranulomateux (*Soc. Derm. et Syph.*, 12 mars 1936).
- SÉZARY (A.) et FACQUET (J.). — Le traitement de la M. N. F. (*Clinique et Laboratoire*, n° 4, 10 avril 1934).
- SÉZARY et LÉVY (G.). — L'intradermo-réaction de Frei (*Progrès Médic.*, n° 50, 12 déce 1936).
- SÉZARY (A.), BARDIN (P.), CHWATT (L.). — Anite lymphogranulomateuse proliférante (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 7 juillet 1935).
- TANTON, PIGEON. — Contribution à l'étude d'une variété particulière d'adénites inguinales (*Arch. gén. de méd.*, 1908, p. 76).
- TOURAINE, SAMBRON, GAUTIER. — Réaction de Frei et antigène irradié (*Soc. Derm. et Syph.*, 12 mars 1936).
- TOURAINE, SOLENTE, JOLL. — Rétrécissement rectal de pathogénie complexe chez un syphilitique (*Bull. Soc. F. Derm.*, mai 1932).
- TOURAINE et HESSE. — Lymphogranulomatose inguinale d'origine tropicale (*Bull. Soc. F. Derm. et Syph.*, juin 1932).
- TOYOMA ICHIKAWA et CHINODA. — Traitement de lymphogranulomateuse par les injections intraveineuses de l'antigène de Frei (*Presse Méd.*, 18 mars 1936).
- TORTAT. — La maladie de N. F. (*Thèse Paris*, 1935).
- VANNIER (H.). — Formes cliniques des chancres lymphogranulomateux (*Thèse Paris*, 1935).
- WASSEN. — Transmission de la lymphogranulomatose inguinale au cobaye (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVI, p. 121).
- WEISS et KUNTZMANN (J.). — Poradénite inguinale de N. F. avec réactions de Frei positives et contrôle histologique (*Bull. Soc. Derm. Syph.*, n° 14, 1936).

ZURWERTH. — Beobachtungen über Klimatische Bubonen (*Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg.*, 1903, vol. 7).

OUVRAGES CONCERNANT LA CULTURE DES TISSUS
ET LA CULTURE DES ULTRA-VIRUS

- BARONI (V.). — Procédé de stabilisation du plasma utilisé pour les cultures de tissus (*Comptes rendus Soc. Biol.*, 8 mai 1930).
- BUCHER (P.). — Les cultures embryonnaires du virus vaccinal et leur utilisation dans la préparation du vaccin antivariolique (*Rev. d'hygiène et de médecine préventive*, t. LVII, n° 7, juillet 1935).
- CRACIUN (E. C.). — La culture des tissus en biologie expérimentale (1 vol., 440 p., Masson, édit.).
- CHAMPY (C.). — Sur les cultures de testicule (*Comptes rendus Soc. Biol.*, 96-1927).
- EPHRUSI Boris. — La culture des tissus (1 vol., 233 p., Gauthier-Villars et C^{ie}, édit.).
- HAUDUROY (P.). — Les ultravirus pathogènes et saprophytes (1 vol., 462 p., Masson, et C^{ie} édit., 1934).
- KROMTOWSKI (A.-A.), JAZIMIRSKA (M.-C.), KRONTOVOSKA, SAVISTKA (H.-P.). et SOLITERMAN (P.-L.). — Application de la méthode de la culture des tissus, à l'étude du typhus exanthématique (*Ann. Inst. Pasteur*, décembre 1934).
- LEVADITI (C.) et VOET (M^{lle} J.). — Etudes sur le neuro-vaccin. Affinités du virus vaccinal (*Presse médicale*, 23 janvier 1937).
- PEYRE (E.). — La culture des tissus (*Presse médicale*, 1929, 533).
- TAMURA (Joseph). — Culture du virus du lymphogranulome inguinal et son utilisation dans l'inoculation thérapeutique (*The Journal of the American Medical association*, n° 6, 1934).
- VOET (M^{lle}). — Essai de culture *in vitro* du virus de la maladie de Nicolas-Favre (*Comptes rendus Soc. Biol.*, 9 mars 1935).
- VILLEQUEZ (E.). — Essai de culture du virus de la maladie de Nicolas-Favre en culture des tissus (*Compte rendu Société Médecine Mre du Val-de-Grâce*, 27 mai 1937).
- Culture des tissus appliqués à la culture des ultravirus (Article reçu par la *Biologie Médicale*. A paraître en 1937).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
DIVISION DU SUJET.....	7

CHAPITRE PREMIER

<i>Valeur de la réaction de Frei</i>	8
<i>Sa réponse chez l'indigène de l'Afrique du Nord</i>	15

CHAPITRE II

<i>Technique pratique de culture des tissus et son application à l'étude de l'ultra-virus de la maladie de Nicolas-Favre</i>	24
--	----

CHAPITRE III

<i>De l'inoculation aux différentes espèces animales et au cobaye en particulier</i>	36
--	----

CHAPITRE IV

<i>Examen critique des résultats observés.....</i>	49
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE.....	63
TABLE DES MATIÈRES.....	75

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 22-6-1937.

